FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

1922-1923 — 2e Série — N° 224

RÉPARTITION DE L'URÉE ET DE L'ACIDE URIQUE dans les parties constituantes du sang

Travail de la Clinique médicale et du Laboratoire de M. le Professeur ÉTIENNE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 4 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

PAR

TADITCH, Radoyé

Né le 16 Mai 1894, à Vodagne (Serbie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. ÉTIENNE, professeur ..... *Président.*
ANDRÉ, professeur .....
ROBERT, agrégé ..... *Juges.*
PERRIN, agrégé .....

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-METZ
LIBRAIRIE PONCELET

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1922-1923 2e Série N° 224

RÉPARTITION DE L'URÉE ET DE L'ACIDE URIQUE dans les parties constituantes du sang

Travail de la Clinique médicale et du Laboratoire de M. le Professeur ÉTIENNE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 4 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

TADITCH, Radoyé

Né le 16 Mai 1894, à Vodagne (Serbie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. ÉTIENNE, professeur ..... *Président.*
ANDRÉ, professeur..... *Juges.*
ROBERT, agrégé ..... *Juges.*
PERRIN, agrégé..... *Juges.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-METZ
LIBRAIRIE PONCELET
1923

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. E. MEYER, O ✲, I ✪.
Assesseur : E. SIMON, ✲, I ✪.
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✲, I ✪.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, ✲, I ✪; PRENANT, ✲, I ✪; F. GROSS, O ✲, I ✪ HERRGOTT, O ✲, I ✪; WEISS, O ✲, I ✪.

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie	L. GARNIER, I ✪.
Hygiène	E. MACÉ, ✲, I ✪.
Physiologie	E. MEYER, O ✲, I ✪.
Clinique médicale	E. SIMON, ✲, I ✪.
Histoire naturelle médicale	P. VUILLEMIN, I. ✪.
Médecine légale	P. PARISOT, O ✲, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	P. HAUSHALTER, ✲, I ✪.
Anatomie pathologique	L. HOCHE, ✲, I ✪.
Clinique médicale	G. ÉTIENNE, ✲, I ✪.
Clinique chirurgicale	A. VAUTRIN, ✲, I. ✪.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	L. SPILLMANN, ✲ I ✪.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	R. FROELICH, ✲, I.✪.
Physique médicale	M. LAMBERT, ✲, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	A. FRUHINSHOLZ, ✲, I ✪.
Histologie	R. COLLIN, ✲, I ✪.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, ✲, I ✪.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	P. JACQUES, ✲, I ✪.
Clinique des voies urinaires	P. ANDRÉ, ✲, I ✪.
Clinique chirurgicale	G. MICHEL, ✲, I ✪.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Clinique des maladies des vieillards	L. RICHON, ✲, I ✪, agrégé libre.
Pathologie interne	L. RICHON, ✲, I ✪, agrégé libre.
Accouchements (cours théorique)	S. REMY, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, ✲, I ✪, agrégé.
Thérapeutique	M. PERRIN, ✲, I ✪, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	J. PARISOT, O ✲, I ✪, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	J. PARISOT, O ✲, I ✪. agrégé.
Pathologie externe	A. BINET, I ✪, agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1)	L. CAUSSADE, A ✪, agrégé,
Clinique ophtalmologique	P. JEANDELIZE, A ✪, agrégé.
Clinique des maladies mentales	R. LALANNE, I ✪.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, ✲, I ✪, agrégé.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	M. BINET, I ✪, agrégé.
Cours d'hydrologie	M. PERRIN, ✲, I ✪, agrégé.
Clinique d'électrothérapie	N.

Agrégés en exercice

MM. H. ROBERT, I ✪.	MM. J. PARISOT, O ✲, I ✪	MM. P. JEANDELIZE, A ✪.
A. BINET, I ✪.	C. FAIRISE, A ✪.	L. CAUSSADE, A ✪.
M. PERRIN, ✲, I ✪.	P. MATHIEU, A ✪.	M. BARTHÉLEMY, ✲, I ✪.
G THIRY, ✲, I ✪.	L. JOB, ✲, I ✪.	

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✲, I ✪; G. GROSS, ✲, I ✪; RICHON, ✲, I ✪; S. REMY, I ✪; BUSQUET, I ✪.

M. H. COIFFARD, I ✪, Secrétaire.
M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✲, ✪, I ✪, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur G. ÉTIENNE

Professeur de Clinique médicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

M. le Professeur P. ANDRÉ

Professeur de Clinique des Voies urinaires
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur agrégé H. ROBERT

M. le Professeur agrégé M. PERRIN

Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Les premières pages de toute thèse sont presque toujours consacrées à l'avant-propos, dans lequel le candidat exprime sa joie de pouvoir enfin remercier publiquement ceux qui l'ont guidé pendant ses études. Nous tenons à suivre cette belle et respectueuse coutume, mais nous voulons remercier d'abord, au nom de toute notre famille, ce pays très ami, la France, pour l'hospitalité qu'elle a donnée ou continue à donner à cinq membres de notre famille.

Lorsqu'en 1913 nous arrivâmes enfin à Nancy, la guerre balkanique terminée, nous ne pensions pas y être encore dix ans plus tard, en 1923. Après la pénible retraite d'Albanie, notre père, malade et vieilli, avait trouvé à Nice et à Bordeaux, pendant presque trois ans, un abri sûr, amical et des soins auxquels il doit la vie. Réformé, notre frère put faire ses études de Droit à Paris et, lorsque la guerre fut finie, nous vînmes de nouveau à Nancy. Nous étions heureux de pouvoir y amener notre sœur, pour faire ses études de médecine ; nous espérons enfin que notre sœur cadette, qui poursuit ses études à l'Institut Chimique de Nancy, ne sera pas le dernier membre de

notre famille qui vient s'instruire dans ce grand pays ami. Nous sommes donc particulièrement heureux de pouvoir exprimer ici toute notre gratitude envers nos amis français en leur disant que le plus agréable devoir de notre vie sera d'être un pionnier très actif des idées françaises et de leur influence en Serbie.

Nous adressons tout d'abord nos remerciements à notre Maître, M. le Professeur Etienne,. Nous étions très heureux de pouvoir faire notre thèse dans sa clinique et dans son laboratoire. Ses savantes leçons cliniques étaient toujours pleines d'intérêt, sachant allier aux belles leçons cliniques « à la Française » les recherches de laboratoire les plus délicates. C'est dans son laboratoire que nous avons passé nos plus belles heures de la vie d'étudiant. Nous le remercions pour tout ce qu'il a fait pour nous.

Nous sommes très honoré qu'il ait bien voulu accepter la présidence de notre thèse ; qu'il nous permette de lui renouveler ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions vivement M. le Professeur André pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge. Nous n'oublierons jamais l'accueil cordial qu'il nous a fait à sa clinique en nous permettant d'y suivre de nombreux malades.

Il nous est très agréable aussi de compter MM. les professeurs agrégés H. Robert et M. Perrin au nombre de nos juges.

M. Robert nous a toujours témoigné un bienveillant intérêt, aussi bien au cours de nos travaux pratiques, qu'à différentes reprises pendant notre travail inaugural. Nous

lui sommes très reconnaissant et le prions d'accepter nos plus sincères remerciements.

Nous garderons le meilleur souvenir de M. Perrin ; nous avons eu l'occasion d'abord d'être son stagiaire et de profiter de son expérience clinique, puis de suivre son agréable cours de thérapeutique et enfin d'admirer — grâce à son talent d'organisateur des V. E. M. — les plus belles et les plus modernes stations thermales et climatériques et en même temps les plus beaux coins de France.

Qu'il veuille bien accepter toute notre reconnaissance.

Nous ne pouvons quitter cette Faculté — à laquelle nous garderons toujours un souvenir reconnaissant et ému — sans remercier le plus chaleureusement M. le doyen Meyer, pour sa constante bienveillance vis à vis de nous et de notre sœur.

Nous emporterons le meilleur souvenir des cliniques de MM. les professeurs Haushalter, Vautrin, Spillmann et Richon et des cours magistraux de MM. les professeurs Macé, Garnier, Vuillemin et Thiry.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le professeur Macé, de nous avoir accepté pendant toute une année dans son laboratoire. Nous sommes très heureux d'avoir suivi son enseignement d'Hygiène et d'avoir profité de sa grande expérience en Bactériologie. Nous lui sommes enfin très reconnaissant d'avoir hâté l'institution du « Diplôme d'Hygiène » et de nous avoir ainsi donné la possibilité de l'obtenir.

M. le professeur Thiry nous a reçu dans son laboratoire avec son amabilité connue, alors que nous n'étions qu'un jeune débutant. M. le Docteur Vérain a été pour nous un ami et un conseiller ; c'est avec lui que nous avons été

initié aux travaux de Biologie clinique. Nous les remercions très sincèrement.

MM. les Docteurs Benech, Zuber, Gadol, Grandineau et Paysant nous ont toujours reçu avec sympathie — nous les en remercions ici.

Notre camarade et ami Louis Mathieu s'était chargé de cette tâche ingrate et difficile, de la correction de la langue française. Qu'il veuille accepter ici nos plus sincères remerciements.

Que tous nos camarades d'études, Français, Luxembourgeois et Serbes, veuillent bien accepter ici l'expression de notre bien sincère amitié et l'assurance de notre meilleur souvenir.

INTRODUCTION

On étudie depuis fort longtemps le métabolisme des matières azotées ; au début, on s'est attaché surtout à l'analyse des urines, pour y doser les déchets azotés. On pensait ainsi se faire une idée suffisamment approchée de la dégradation, de la transformation et de l'élimination des protéiques. Mais on s'est rendu compte qu'il ne suffit pas d'étudier l'émonctoire urinaire ; avant d'être éliminés par le filtre rénal, ces produits circulent dans le sang. Si le rein fonctionne mal, il y a rétention des produits — souvent nuisibles — destinés à être éliminés ; d'où la nécessité d'effectuer la recherche de ces corps dans le sang.

Il y a vingt ans que Widal a institué la recherche systématique de l'urée sanguine ; puis Ambard a complété cette méthode en établissant un rapport constant entre le taux de l'urée sanguine et celui de l'urée urinaire.

Depuis que Folin et Denis ont publié, il y a quelques années, leur méthode colorimétrique pour le dosage de l'acide urique dans le sang, de nombreux chercheurs se sont attachés à analyser l'acide urique dans le sang.

Puis, on y a recherché la créatinine, protéique, comme l'urée et l'acide urique, et pour des motifs différents, la cholestérine, le glucose et d'autres produits.

Nous avons remarqué dans les différentes publications que les auteurs n'étaient pas d'accord sur le point de vue suivant : les uns effectuent les dosages (des cinq corps mentionnés) dans le sérum, d'autres dans les hématies et enfin d'autres dans le sang total. Il nous a semblé intéressant d'étudier la répartition de ces corps dans les diverses parties constituantes du sang. Nous exposerons les faits et les chiffres par lesquels nous soutenons qu'il faut faire le dosage de l'urée, de l'acide urique, de la cholestérine, du glucose et de la créatinine non pas dans le sérum (ou le plasma) ou dans les hématies, mais dans le sang total.

Nous avons fait plus particulièrement l'étude de l'urée et de l'acide urique. Nous aurions voulu faire en même temps celle de la cholestérine, du glucose et de la créatinine, mais nous n'avons pu le faire que pour quelques-uns de nos malades. Un travail de cette importance aurait dépassé de beaucoup les limites de temps dont nous disposions et les dimensions de ce travail que restreignaient des circonstances indépendantes de notre volonté ; pour ces mêmes raisons, nous nous sommes trouvé dans l'obligation de supprimer les observations détaillées, qui paraîtront dans le numéro du 1er septembre 1923 de la *Revue Médicale de l'Est* où M. le Professeur Etienne a bien voulu nous donner l'hospitalité. C'est aussi pour ces raisons que nous nous sommes résigné à ne faire que les recherches sur l'urée et l'acide urique. Enfin, il nous aurait fallu deux fois plus de sang pour le dosage de ces cinq corps, que pour les

deux substances envisagées et quand on songe que nous en prélevions, pour l'urée et l'acide urique, de 100 à 120 c. c., on se rend compte de la difficulté qu'il y avait à en prélever plus sans s'écarter des conditions de recherches utiles aux malades.

Le sujet de notre thèse nous a été confié par notre Maître, M. le Professeur Etienne, sur la proposition de son chef de Laboratoire, le Docteur Vérain. Notre travail a eu pour point de départ la publication de MM. Etienne et Vérain : « Répartition de l'urée dans le sang » (*C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXVI, n° 7, 1922). On verra par la suite si nous avons contribué quelque peu à la solution de cette question, qui est le titre de notre thèse inaugurale : « Répartition de l'urée et de l'acide urique dans les parties constituantes du sang ».

*
* *

Ce travail est divisé en trois parties ; il y a en plus un appendice.

Dans la première partie, nous exposons les idées actuelles sur les parties constituantes du sang.

La seconde partie est réservée à l'étude de l'urée : son origine, les techniques de dosage, les résultats, la constante uréo-secrétoire.

La troisième partie a trait à l'étude de l'acide urique : son origine, sa pathologie, les techniques de dosage et enfin, nos résultats.

Dans l'appendice, nous traitons très brièvement la créatinine, puis la cholestérine et le glucose, du même point de vue que l'urée et l'acide urique.

PREMIÈRE PARTIE

Les Constituants du Sang

Nous ne donnerons qu'une courte revue de la composition du sang, cette question étant traitée dans tous les manuels. Nous nous arrêterons plus longtemps à propos de la structure et de la perméabilité des hématies.

Le sang est notre *milieu intérieur*, par lequel l'organisme opère ses échanges avec le monde extérieur. Il reçoit les produits de la digestion et l'oxygène, qu'il distribue aux différents tissus, en recevant d'eux, en échange, les produits de déchets, destinés à être éliminés au dehors.

La propriété caractéristique du sang est la coagulation spontanée quelque temps après sa sortie des vaisseaux. Ses parties constituantes sont différentes suivant qu'il est ou non coagulé. Le sang circulant est composé de plasma contenant le fibrinogène et des éléments figurés. Si on laisse le sang coaguler spontanément, on obtient d'un côté le sérum et de l'autre le caillot ; ce dernier contient tous les éléments figurés et le fibrino-

gène sous forme de fibrine. Le caillot emprisonne dans ses mailles, en se contractant, une certaine quantité de sérum.

Nous étudierons donc les constituants du sang dans l'ordre suivant : le plasma, le sérum, les éléments figurés.

Le plasma

C'est un liquide jaune ou jaune-verdâtre, ayant la même propriété que le sang total, c'est-à-dire de coaguler spontanément. Il ne diffère du sérum que par la présence de fibrinogène. En coagulant le plasma se transforme en sérum, contenant un caillot formé de fibrine. La différence entre le plasma et le sérum est minime puisque un litre de plasma ne renferme que 4 gr. de fibrinogène.

Le plasma est surtout constitué par trois matières protéiques : le sérum-albumine, le sérum-globuline et le fibrinogène et par des matières minérales.

Mais au point de vue physiologique, c'est la constitution biologique de ce liquide qui nous intéresse le plus. Voici donc ce que contient le plasma :

1° *Albumine.* — Il y en a 80 gr. par litre, dont 75 gr. de sérum-albumine et de sérum-globuline ; matières albuminoïdes de composition chimique constante, spécifiques pour chaque espèce animale. Le métabolisme des matières albuminoïdes étrangères aboutit à la formation d'albumines rigoureusement propres à l'espèce.

2° *Autres matières organiques.* — La digestion fournit au sang des acides aminés, des albumoses, des peptones, des hydrates de carbone sous forme de glucose,

levulose, maltose, acide glucuronique, glycogène. Les graisses s'y trouvent en plus ou moins grande quantité suivant qu'on est plus ou moins éloigné du moment de la digestion ; on trouve aussi des lécithines, puis des savons, de la glycérine et de la cholestérine. L'importance de ce dernier corps est très grande. Nous en parlerons au cours de notre étude.

3° *Matériaux de déchets.* — Ils sont généralement en petite quantité. L'urée, environ 0 gr. 30 au litre, l'ammoniaque, 15 à 27 milligr. au litre, les acides aminés, l'acide urique, de 40 à 50 milligr. au litre, les bases puriques, la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, l'acide lactique, l'acide carbonique, l'indican.

4° *Matériaux de transport.* — Ce sont les produits intermédiaires des échanges nutritifs, dont le cycle doit s'achever plus loin, dans d'autres organes. Leur étude est extrêmement importante, mais à peine commencée.

5° *Matériaux de coordination fonctionnelle.* — Ce sont les produits des glandes à sécrétion interne. Leur étude est actuellement à l'ordre du jour. Il est inutile de souligner ici leur extrême importance. Ensuite les « hormones » et d'autres produits excitants de différentes sécrétions, comme acide carbonique, adrénaline, etc.

6° *Diastases*, telles que amylase, maltase, lipase, « diastases de défense » d'Abderhalden, puis peut-être les précipitines, coagulines, lysines, agglutinines, alexines et autres, du domaine de la pathologie générale.

7° *Matières minérales :* chlorure de sodium, carbonate de soude, chlorure de potassium, phosphates de calcium, de magnésium et des traces de sulfates.

8° *Eau.* — Elle constitue environ 900 pour 1.000 du plasma.

Sérum

Comme nous l'avons dit, il ne diffère du plasma que par l'absence de fibrinogène.

Les Éléments figurés du sang

Nous étudierons surtout les hématies. En effet, les leucocytes et les globulins nous intéressent beaucoup moins, d'abord parce qu'ils sont en très petite quantité et ensuite parce qu'il est impossible de les séparer des hématies et d'effectuer à part, sur eux, les dosages de l'urée et de l'acide urique. Aussi, tous les dosages faits sur « les hématies » et « le caillot » comprennent la part que les leucocytes et les globulins y apportent.

Structure des hématies

L'hématie est une cellule complète, mais dépourvue de noyau, chez l'homme au moins, hématie anucléée. Le noyau peut apparaître dans certains cas pathologiques.

L'hématie est formée, au point de vue histologique :

1° D'une membrane plasmique, élastique, incolore, anhiste (couche limitante).

2° D'un contenu fluide, astructuré.

On a longuement discuté sur l'existence de la membrane.

Prenant, Bouin et Maillard, en parlant de la membrane cellulaire en général, disent..... « la membrane existe toujours sous une forme quelconque, plus ou moins nette, à la surface de la cellule. Il est en effet

impossible de comprendre un corps protoplasmique plongé dans un milieu différent de lui-même, dont la surface ne se modifierait pas d'une façon quelconque au contact de ce milieu et ne se différencierait pas en une pellicule enveloppante, en une membrane, se distinguant du protoplasma au point de vue de la densité, de la solidité, de la pénétrabilité » (page 33). Un peu plus loin (p. 91), en parlant de la classification des membranes, on lit... « il y a d'abord les membranes (m. externes) qui séparent la cellule du milieu extérieur, liquide ou aérien, où elle est plongée, revêtant sa surface entière dans le cas de cellules libres et mobiles, comme les Protozoaires, comme les globules du sang ».

La question de membrane des globules rouges paraît résolue et la presque totalité des auteurs admettent son existence. Cette membrane serait composée, d'après Pascucci, par des lipoïdes qui y entrent pour les 2/3 et des matières protéïques qui représentent le dernier 1/3. Nous verrons tout à l'heure l'importance de cette composition.

Le contenu du globule rouge est un stroma, charpente protéïque, constituée presque uniquement par l'hémoglobine, qui représente les 8/10 du poids du globule sec. On y trouve ensuite d'autres matières organiques comme la graisse 1,08 0/0, la lécithine 0,09 0/0, la cholestérine 0,33 0/0 (chez le chien), un peu de glucose. Les sels minéraux sont surtout les chlorures et les phosphates de potassium.

Au point de vue de leur constitution chimique, les globules rouges sont caractérisés surtout : *a)* par leur richesse en matières solides, qui présentent les 2/5 de

leur poids total ; les autres cellules de l'organisme n'en contiennent que 1/4 ; *b)* par la présence d'hémoglobine, qui est la partie organique du globule et qui a une fonction spéciale, celle des échanges respiratoires.

Lambling donne la composition quantitative suivante, des globules rouges, pour 1.000 gr.

Oxyhémoglobine	260 gr.
Autres matières organiques.....	33 gr.
Matières minérales.....	7 gr.
Total des matières solides....	300 gr.

Quant à la proportion dans laquelle se trouve le plasma par rapport aux globules dans le sang total, le même auteur donne, *en poids* 500 gr. de plasma, pour 500 gr. de globules, dans les 1.000 gr. de sang total. P.-Emile Weil et Marcel Bloch donnent, *en volume* environ 600 c. c. de plasma, pour 400 c. c. de globules au litre.

Nous avons toujours exprimé cette proportion en volume et non en poids. On verra, plus loin, que nous avons toujours trouvé, pour chaque malade et même pour un même malade (à différentes reprises) des proportions différentes.

Perméabilité des hématies

L'existence de la membrane étant presque universellement admise, une autre question se pose, beaucoup plus importante : cette membrane, est-elle perméable et dans quelles conditions ?

A priori, elle doit être perméable pour certains corps, sans l'être pour d'autres. Pour expliquer la perméabilité de la cellule vis-à-vis d'une substance donnée, il faut envisager les propriétés physico-chimiques des constituants de la cellule et les confronter avec celles du corps à absorber.

Overton, en 1895, paraît avoir prouvé que la membrane des cellules était constituée en majeure partie par des lipoïdes et que « la perméabilité de la cellule pour certains corps est liée à la solubilité de ces corps dans les lipoïdes de cette membrane ». En réalité, Lhermite avait énoncé cette relation le premier, en 1855.

On a observé que le passage d'une substance à travers une membrane a pour facteur prépondérant la solubilité de cette substance dans le ou les constituants de la membrane. « Et quand par des substitutions convenables, on confère à une molécule peu soluble dans les lipoïdes, une solubilité croissante dans ce corps, on lui communique par là même, une aptitude croissante à être admise dans l'intérieur des cellules ». (Lambling, page 136).

Mais il paraît y avoir deux sortes de perméabilités cellulaires : l'une pour les substances solubles dans les lipoïdes, et l'autre pour les substances insolubles dans ces corps. La première, la perméabilité passive ou physique a un intérêt secondaire, son mécanisme est facile à expliquer, tandis que le passage des substances insolubles dans les lipoïdes ne paraît pas possible — comme par exemple sels, sucres, etc. L'explication de Pascucci paraît satisfaisante ; pour lui, les matières protéïques entrent pour 1/3 dans la composition des membranes cellulaires et c'est par leur intermédiaire que pénétre-

raient les corps insolubles dans les lipoïdes de la membrane cellulaire.

Comment doit-on s'imaginer l'organisation physico-chimique du globule rouge, dont la structure histologique vient d'être discutée ? Le globule rouge est *un amas de colloïdes*, ce qui lui permet de garder sa forme et sa structure, de maintenir indépendantes ses opérations chimiques, contre l'action du liquide dans lequel il baigne. Le plasma, toujours isotonique, réalise des conditions qui font que ces colloïdes sont maintenus à l'état de gelée, qui n'est nullement une gêne pour les nombreuses réactions chimiques.

Il existe, en somme, actuellement deux théories sur la structure physico-chimique du globule rouge.

1° *Théorie membrano-osmotique*, que soutient Richard Ege (*C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920) et qui expliquerait la vitesse de l'absorption des différents corps suivant la perméabilité de la membrane du globule pour ces derniers.

2° *Théorie colloïdo-chimique*, qui nie l'existence de cette membrane.

*
* *

On connaît les multiples et très importantes fonctions dont est chargé le globule rouge. Il est le vecteur des principes nourriciers, qui vont dans tous les tissus ; il transporte aussi l'oxygène et reçoit en échange les déchets. Peut-il, surchargé de déchets, souvent nuisibles, accomplir son travail ? N'est-il pas le premier à souffrir dans l'azotémie, l'uricémie, la créatininémie, etc. ?

Le caillot

Nous n'en parlerons pas ici, puisqu'il contient les mêmes éléments que les globules rouges. En se rétractant, il emprisonne une certaine quantité de sérum, ce qui peut entraîner une cause d'erreur dans les dosages sur le caillot. Mais nous traitons ailleurs plus en détail cette question.

DEUXIÈME PARTIE

RÉPARTITION DE L'URÉE

DANS LES PARTIES CONSTITUANTES DU SANG

CHAPITRE PREMIER

Métabolisme des matières albuminoïdes et origine de l'Urée

L'urée étant le dernier et le principal produit de la désassimilation des matières protéiques, il nous faut étudier les étapes par lesquelles passent ces matières.

Métabolisme des matières albuminoïdes

La molécule protéique a un poids au moins égal à 6.000 et pouvant dépasser 16.000. Ce sont donc les édifices moléculaires très élevés.

L'homme détruit par jour de 50 à 100 gr. et plus encore de protéiques, ce qui constitue un de ses plus

importants aliments. Avant d'atteindre la forme sous laquelle la matière albuminoïde devient utilisable par l'organisme, elle passe par différentes étapes intermédiaires.

La dégradation des matières albuminoïdes *in vivo* se passe de la même façon qu'*in vitro*. Quel que soit l'agent employé, on obtient toujours à peu près les mêmes produits de décomposition.

*
* *

Voici ce qui se passe avec les albuminoïdes alimentaires, dans le tube digestif de l'homme.

La salive n'exerce aucune action chimique sur les albuminoïdes. Il n'en est pas de même pour le suc gastrique qui disloque la molécule protéique par hydrolyse (protéolyse). Ce travail donne naissance à un très grand nombre de produits dont l'étude commence seulement.

In vitro, la digestion pepsique fournit les albumoses, les peptones et des corps abiurétiques, appelés polypeptides. La dégradation de la matière protéique au niveau de l'estomac ne va pas plus loin et en tout cas n'aboutit pas aux acides aminés libres.

De l'estomac, les aliments passent dans le duodénum, où ils sont imprégnés par le suc pancréatique et par la bile. Le suc pancréatique agit par sa trypsine sur les matières protéiques, par sa lipase sur les graisses et par son amylase sur les matières amylacées. C'est surtout la trypsine qui nous intéresse ici. Elle n'est active qu'en présence de l'entérokinase, diastase du suc intestinal.

La dégradation de la molécule protéique est poussée beaucoup plus loin par la trypsine que par la pepsine. On obtient une série d'albumoses et de peptones, de

molécule plus petite que les peptones pepsiques (Siegfried) ; puis des polypeptides à molécule moins grosse que précédemment et qui deviennent, en perdant successivement des acides aminés, de plus en plus simples, pour donner à la fin des acides aminés libres et quelques polypeptides résistants, contenant la proline, la phénylalanine et le glycocolle (Abderhalden).

La bile intervient aussi dans la digestion des protéiques. Son acide taurocholique précipite les albumines et une partie des albumoses. La bile a une action très importante sur d'autres composants du bol alimentaire, mais elle ne nous intéresse pas ici.

Arrivés dans l'intestin, les aliments y subissent l'action de sa muqueuse et du suc intestinal. Les matières protéiques sont attaquées par l'entérokinase, l'érepsine et l'arginase (la nucléase attaque les nucléoprotéides).

Nous avons déjà dit que l'entérokinase servait principalement à activer le suc pancréatique. L'érepsine continue et achève la tâche de la pepsine et de la trypsine. Si on prolonge — *in vitro* — la digestion à l'aide de la trypsine et de l'érepsine, la molécule protéique subit une dégradation aussi complète que par les acides minéraux forts. Donc l'érepsine dédouble en leurs acides aminés constituants, les albumoses et les peptones. Elle pousse donc au maximum la dégradation des albuminoïdes.

Une autre diastase, l'arginase, dédouble l'arginine en ornithine et en urée. Le suc pancréatique est incapable d'effectuer ce dédoublement.

*
* *

Comme nous venons de le voir, le résultat de l'hydrolyse digestive des protéiques est leur dégradation

jusqu'aux acides aminés. Certains auteurs pensent que toute la molécule protéique n'atteint pas ce degré de démolition et qu'il y a, au niveau de l'intestin, des fragments plus gros qui sont absorbés en même temps que les acides aminés. Cela paraît vraisemblable, puisque la matière protéique, dédoublée jusqu'à ce degré et absorbée, n'a plus rien de spécifique, c'est-à-dire ne rappelle plus l'espèce étrangère dont elle provient. Le but de la digestion des protéiques n'est pas seulement de les rendre absorbables ; elle prépare déjà la première étape de leur reconstruction, c'est-à-dire leur transformation de produits étrangers en matériaux spécifiques, propres à l'espèce considérée.

Où se passe donc cette reconstruction des matières albuminoïdes ? On croyait autrefois que le phénomène avait lieu dans la paroi digestive ou dans le foie. On sait actuellement que le sang charrie toute une série d'acides aminés des protéiques et, de cette façon, chaque tissu y puise ce qu'il lui faut pour reconstruire les protéiques qui lui sont propres. Donc, l'albumine étrangère (allogène) devient d'abord spécifique à l'individu (idiogène), puis, arrivée dans les différents tissus, elle devient propre à chaque tissu (idiocytique).

Mais toute l'albumine ainsi mise à la disposition des tissus n'est pas utilisée pour faire des protéiques idiocytiques, destinées à la réparation des tissus. La partie non utilisée dans ce but demeure probablement à l'état non organisé et servirait de combustible au contact des tissus, comme tous les autres combustibles d'origine alimentaire.

Les dédoublements au niveau des tissus

Pendant longtemps on a cru que les dédoublements au niveau des tissus se faisaient par voie d'oxydation, aboutissant finalement à l'urée. Depuis les travaux de A. Gautier, on sait que les animaux supérieurs désassimilent, pour une part au moins, sans intervention d'oxygène extérieur, tout comme les anaérobies. Ces dédoublements anaérobiques servent à préparer le terrain aux combustions proprement dites. Les matériaux protéiques sont généralement difficiles à oxyder, à brûler et ces dédoublements préalables facilitent justement cette tâche à l'organisme. On a des preuves directes de ces dédoublements ; on a saisi au niveau des tissus et dans les différentes humeurs une certaine quantité d'acides aminés. En outre, au cours d'un grand nombre d'affections, on trouve dans l'urine des quantités notables d'acides aminés divers.

Après le dédoublement, ces produits suivent deux voies. Les uns accomplissent leur simplification par de nouveaux dédoublements. Dans la profondeur des tissus, les cellules vivent d'une vie anaérobie (A. Gautier) et là peut avoir lieu une oxydation, une combustion interne, aboutissant à des leucomaïnes, bases alcaloïdiques semblables aux ptomaïnes. Donc, l'activité des tissus fait des dédoublements anaérobiques des matières protéiques, produisant des leucomaïnes dont les mieux connues sont les leucomaïnes xanthiques : xanthine, hypoxanthine, guanine, adénine, etc.

Les autres subissent ce qu'on appelle la désamination, c'est-à-dire que ces acides aminés perdent leur groupe aminé NH^2, sous la forme d'ammoniaque. On

admet que le plus souvent cette désamination se fait par oxydation. On pensait généralement que cette désamination avait surtout lieu au niveau du foie, mais Folin et Denis soutiennent que les autres tissus réalisent aussi largement que le foie la désamination et la production de l'urée. La preuve en est que le chien à fistule d'Eck continue à faire de la désamination.

Lorsque l'acide aminé a perdu son groupe NH^2, la dégradation se continue par une oxydation qui lui enlève un maillon carboné d'où résulte un acide renfermant un atome de carbone en moins. A partir de ce moment, la dégradation se termine, pour un groupe d'acides aminés (tyrosine, leucine, etc.), comme celle des acides gras, par l'étape β-oxybutyrique. Un autre groupe (glycocolle, alanine, cystine, arginine, etc.) donne, par d'autres voies, du glucose et achève sa dégradation comme les sucres.

Enfin, un troisième groupe (lysine, histidine et tryptophane) se simplifie par des voies qu'on ne connaît pas encore.

*
* *

On voit donc que la matière protéique avant d'être simplifiée, passe par un nombre considérable d'étapes intermédiaires. L'ordre de ces étapes est absolument fixe et si, sur n'importe quel point, il vient à être troublé, toute la dégradation est arrêtée ou prend une direction tout à fait autre. Quelquefois il se produit des synthèses, dans lesquelles un acide désaminé, en fixant par exemple de l'ammoniaque, remonte au niveau de l'acide aminé primitif.

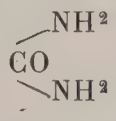
Enfin, on a constaté des déviations pathologiques dans la dégradation des matières protéiques. Il y a deux

affections : la cystinurie et l'alcaptonurie, très peu importantes au point de vue clinique, mais très curieuses au point de vue biochimique, parce qu'elles permettent de saisir des produits intermédiaires de la désassimilation des matières albuminoïdes, produits qu'on ne trouve pas à l'état normal.

Origine de l'urée

L'urée, l'acide urique et la créatinine sont les principaux produits de la dégradation des protéiques ; à côté d'eux on trouve d'autres déchets azotés, des corps aromatiques, des déchets sulfureux et enfin des corps non encore bien déterminés. Dans le présent chapitre, nous ne nous occuperons que de l'urée.

L'urée est la diamide carbonique dont la formule est



elle a été découverte en 1772 par Rouelle le Jeune et dénommée sept ans après par Fourcroy. C'est Wœhler qui l'obtint synthétiquement en 1828, et depuis, d'innombrables publications ont eu pour objet son étude. Mais la plupart des auteurs étudièrent l'urée urinaire. C'est à Widal que revient l'honneur d'avoir établi le rôle si important de l'urée dans la physiologie pathologique des reins et d'avoir institué sa recherche méthodique dans le sang.

*
* *

L'urée représente les 80 à 85 0/0 de l'azote provenant de la désassimilation des matières protéiques. On consi-

dère comme précurseurs de l'urée, l'ammoniaque, les carbamates et les acides aminés. Le foie est le seul organe dans lequel on ait saisi la transformation de ces substances en urée.

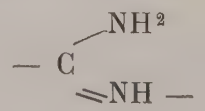
Depuis plus de 70 ans on étudie l'origine et le mode de formation de l'urée dans l'organisme humain et on est arrivé aux hypothèses suivantes :

a) L'urée se forme par *oxydation directe* de l'albumine. Cette hypothèse a dû être abandonnée, parce qu'on n'a jamais pu démontrer la présence de l'urée dans les produits d'oxydation artificielle de l'albumine.

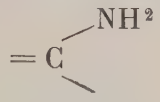
Hofmeister a émis l'hypothèse suivant laquelle l'urée proviendrait directement des acides aminés par une réaction d'oxydation *in vivo*, accompagnée d'une synthèse. En effet, lorsqu'on oxyde des acides aminés artificiellement, on obtient de l'urée ; d'ailleurs, on a constaté dans le sang et dans les tissus des acides aminés à l'état libre.

b) L'urée est le résultat *d'une hydrolyse.* Parmi les acides aminés, l'arginine est surtout transformée de cette façon ; elle est hydrolisée par une diastase appelée arginase, qui dédouble l'arginine en urée et en ornithine. L'arginase a été découverte dans le foie.

Cette réaction paraît simple ; en effet, seule l'arginine contient (sous forme de son reste guanidique) le complexe uréique tout formé, avec ses deux atomes d'azote, liés à un même atome de carbone.



Dans tous les autres acides aminés on rencontre un seul atome d'azote, lié à un atome de carbone



ce qui prouve que pour obtenir de l'urée il faut supposer une opération de synthèse, qui amènerait un second atome d'azote et le fixerait sur le carbone. Une faible partie d'urée — 10 0/0 au maximum — est obtenue par l'hydrolyse.

c) La formation de l'urée *par déshydratation* est la théorie universellement admise aujourd'hui. L'urée proviendrait, par réaction anaérobie, de l'acide carbonique et de l'ammoniaque, produits ultimes des combustions.

Le carbonate et le carbamate d'ammoniaque (qui est caustique et toxique) seraient déshydratés par une diastase pour donner de l'urée, qui est un corps neutre et inoffensif.

Les travaux de Fosse *(Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1916) ont jeté une nouvelle lumière sur la question de l'origine de l'urée. Dans son remarquable travail, intitulé : *L'origine et distribution de l'urée dans la nature*, Fosse prétend qu'on n'a pas démontré « l'existence d'un ferment capable de réaliser pareille synthèse, par enlèvement d'eau au carbonate ou au carbamate d'ammoniaque ».

Fosse établit que : « Les trois classes de matériaux carbonés des êtres vivants, protéiques, hydrate de carbone et graisses, sont capables de former artificiellement l'urée par oxydation et, par conséquent, susceptibles de participer au grand et mystérieux phénomène de l'uréification ».

Fosse développe d'une façon admirable cette théorie, et nous regrettons de ne pas pouvoir citer les nombreuses preuves qu'il apporte à ses affirmations. Il démontre « qu'une importante relation demeurée jusqu'ici ignorée..... existe entre la glycogénèse et l'uréogénèse ». Pour lui : « La réaction qui lui (à l'urée) donne naissance, n'est pas endothermique et anaérobie, mais au contraire exothermique et aérobie. Elle est due à la combustion des principes naturels et des produits de simplification, combustibles, qui en dérivent ».

Enfin, il nous montre que l'uréification (formation de l'urée) ne se manifeste pas seulement chez l'homme et les mammifères, mais aussi chez les autres vertébrés et invertébrés. Elle se produit même chez les végétaux d'organisation élevée et chez les moisissures. Enfin l'uréification a lieu dans le sol lui-même.

Les découvertes de Fosse ont une portée considérable et c'est avec raison qu'on peut dire qu'elles font le plus grand honneur à la science française.

CHAPITRE II

Techniques de dosage

Pour tous nos dosages d'urée, nous nous sommes servi de l'uréomètre de Moitessier. Quant aux détails de la technique, nous avons suivi les indications de L. Ambard *(Physiologie normale et pathologique des reins* — 1920) et de Grigaut. Chez chaque malade, nous avons fait le dosage sur les trois éléments suivants : sang total, sérum et caillot ou bien sang total, plasma et globules rouges ; chez plusieurs malades, nous avons eu l'occasion de faire les dosages dans les cinq éléments.

Comme déféquant, nous avons employé pendant longtemps l'acide trichloracétique à 20 p. 100. Après la publication de Grigaut, sur le métaphosphate de soude et l'acide chlorhydrique bi-normal, comme déféquants *(Bulletin de la Soc. de Ch. biol.* 1er janvier 1922), nous avons employé ces derniers régulièrement, au lieu d'acide trichloracétique.

***

Voici en détail la technique employée. Nous prélevons, le matin, à jeun, avec une seringue stérile, dans une éprouvette graduée, stérilisée, 60 c. c. de sang, que

nous laissons à l'étuve à 37°, de 4 à 6 heures. En même temps, nous prélevons dans les mêmes conditions, 20 c. c. de sang que nous faisons hémolyser dans 60 c. c. d'eau distillée stérile (dans une éprouvette graduée) ; le tout est porté à l'étuve à 37°, pour que les deux prises soient maintenues dans les mêmes conditions. Les éprouvettes sont bien bouchées.

Au bout de 6 heures, nous décantons le sérum de la première éprouvette, en le mesurant en centimètres cubes ; connaissant la quantité de sang total et celle de sérum, nous en déduisons le volume du caillot. Le sang hémolysé, le sérum et le caillot, sont déféqués à l'aide de l'acide trichloracétique à 20 p. 100, en ajoutant toujours une quantité de cet acide égale à la quantité du liquide à analyser. On agite pendant 15 à 20 minutes, on filtre et on fait le dosage sur une quantité de filtrat correspondant au moins à 10 c. c. de sang total (ou de sérum, ou de caillot).

Le caillot est trituré minutieusement dans un mortier, avec une quantité correspondante d'acide trichloracétique, pour bien les mettre en contact ; puis on filtre et on fait le dosage.

Lorsque nous voulons opérer nos dosages sur le sang total, plasma et globules rouges, nous opérons un peu différemment.

Nous prélevons stérilement 100 à 120 c. c. de sang dans une éprouvette contenant 0 gr. 50 à 1 gr. de fluorure de sodium en poudre, pour empêcher la coagulation ; 20 c. c. de ce sang total sont hémolysés comme tout à l'heure. Le reste du sang fluoré est réparti dans quatre tubes à centrifugeuse, gradués au 1/10 de c. c. et centrifugés pendant 15 minutes à 4.500 tours à peu près

(à la minute). Ayant mis dans chaque tube 15 à 20 c. c. de sang, nous lisons, après centrifugation, sur la graduation, le nombre de c. c. de globules rouges (en culot) pour les 15 ou 20 c. c. de sang total, et rapportant le chiffre trouvé au litre, nous obtenons la proportion de globules rouges par rapport au plasma, au litre de sang étudié.

Nous décantons le plasma que nous traitons comme le sérum. Quant au culot de globules rouges, nous employons l'artifice suivant, pour les transvaser assez vite et en totalité. Dans une éprouvette graduée, nous versons environ trois fois plus d'eau distillée qu'il n'y a de globules rouges (en c. c.) dans les quatre tubes à centrifugeuse ; puis nous versons de cette eau distillée mesurée, dans chaque tube contenant des globules ; avec une spatule nous brassons le tout et obtenons une émulsion de globules, partiellement hémolysés ; ainsi il est facile de vider ces tubes totalement, sans rien perdre. Si nous avons eu par exemple 20 c. c. de globules rouges, que nous avons dilués dans 50 c. c. d'eau distillée, nous ajoutons encore 10 c. c. d'eau distillée, pour que la quantité d'eau distillée soit trois fois plus grande que celle des globules (comme pour le sang total). Il est à remarquer qu'il n'y a aucune rétraction dans ce mélange de globules rouges et eau distillée ; en effet, le volume des globules rouges, plus 3 fois ce volume d'eau distillée, nous a toujours donné un volume exactement quatre fois plus grand que celui des globules rouges.

On ajoute ensuite de l'acide trichloracétique à 20 0/0, on agite énergiquement et longtemps, on filtre et on fait le dosage comme pour les autres éléments.

Nous insistons sur le point suivant : que nous fassions les dosages sur le sang total, plasma et globules

rouges ou sur le sérum et caillot, nous traitons tous les échantillons toujours d'une façon identique. Nous faisons nos dosages toujours sur une quantité de filtrat correspondant au moins à 10 c. c. de sang total, de sérum, de plasma, de globules rouges ou de caillot. Enfin, nous opérons toujours avec la même quantité d'hypobromite de soude, préparé toujours identiquement.

*
* *

Voici la formule de l'hypobromite de soude, dont nous nous sommes servi (Ambard, p. 85) :

Brome.....	10 c. c.
Soude à 1,33....	100 c. c.
Eau distillée.....	100 c. c.

Ce réactif a été préparé une ou deux fois par semaine et maintenu dans un flacon bien bouché et à l'abri de la lumière.

La quantité employée pour chaque dosage a été toujours la même, pour les trois échantillons d'un même sang, c'est-à-dire 12 c. c. Le filtrat a été bien alcalinisé et le mélange : filtrat plus hypobromite énergiquement agité, plusieurs fois, pendant 5 à 10 minutes et la lecture faite au bout de 10 à 15 minutes de repos.

Nous n'avons jamais ajouté du glucose à ce mélange. Nous tenons à le dire parce que tous les auteurs ne sont pas d'accord. Les uns s'en servent, les autres en rejettent absolument l'emploi. On sait que théoriquement un gramme d'urée dégage en présence de glucose 371 c. c. 2 d'azote à 0° et 750^{mm} de pression. Méhu, Yvon, Esbach, Quinquaud estiment que le rendement moyen avec de l'hypobromite de soude est d'environ 340 c. c. d'azote au lieu de 371 c. c. 2, la perte de gaz oscillant

entre 1 et 14,8 0/0. Mais Ambard prétend, suivant les expériences de Grimbert et Laudat que... « la décomposition de l'urée est complète lorsqu'on met de grandes quantités d'hypobromite de soude en présence d'une petite quantité d'urée... »

En ajoutant du glucose, Méhu prétend obtenir le dégagement du volume théorique d'azote, ce que l'on expliquerait par la réduction de l'acide azotique, au fur et à mesure de sa formation. Par contre, L. Garnier et L. Michel, de Nancy (*J. de Ph. et de Ch.*, T. XII, p. 53 - - 1900) rejettent absolument l'emploi du glucose pour les raisons suivantes :

1° Son emploi dégage une chaleur considérable.

2° Il est possible que le CO^2 se dégage et augmente le volume d'azote, si on n'a pas agi en milieu suffisamment alcalin.

3° A cause de l'inégalité de l'augmentation d'azote.

Dans une publication ultérieure (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1er févr. 1904), M. L. Garnier est revenu sur cette question, en établissant que l'addition de glucose permet au réactif de Le Comte de dégager un volume de gaz sensiblement égal à la quantité théorique d'azote.

Dans sa thèse, J. Philibert conclut, à propos du procédé de l'hypobromite : « Malgré tout cela, le procédé reste très pratique, sinon très exact. »

Dans nos calculs, nous avons tenu compte des correctifs pour la pression et la t°. Tous les calculs étaient rapportés *au litre* de liquide.

*
* *

Après la publication de Grigaut sur une nouvelle façon de déféquer le sang et les sérosités, nous avons

adopté sa technique. Il désalbumine le sang avec du métaphosphate de soude à 5 0/0, dissous à froid, et avec de l'acide chlorhydrique binormal. Il prend, pour le sérum et les sérosités, pour 10 c. c. de sérum :

8 c. c. de métaphosphate de soude à 5 0/0
2 c. c. d'acide chlorhydrique binormal.

On ajoute, au sérum, d'abord la solution de métaphosphate, on agite, puis on verse de l'acide chlorhydrique binormal.

Pour le sang total et les hématies, qui contiennent naturellement plus de matières albuminoïdes, on prend les proportions suivantes, pour 10 c. c. de sang total ou hématies :

25 c. c. de métaphosphate de soude à 5 0/0
5 c. c. d'acide chlorhydrique binormal.

Ainsi, ici, on ne se sert pas d'eau distillée pour le sang total et pour les hématies.

La désalbumination à l'aide de métaphosphate de soude et d'acide chlorhydrique binormal présente plusieurs avantages. D'abord le même filtrat peut servir pour le dosage, non seulement de l'urée et de l'acide urique, mais encore de l'azote non protéique, du sucre, de la créatine et de la créatinine. On voit tout de suite l'avantage de pouvoir faire la recherche de toutes ces substances sur un même filtrat.

Puis le métaphosphate de soude présente une action précitante élective sur certains constituants de l'azote non protéique, ce qui entraîne une différence de résultats suivant qu'on s'est servi d'acide trichloracétique ou de métaphosphate comme déféquant. Cette diffé-

rence s'accentue dans les états pathologiques ; la désalbumination à l'aide de métaphosphate de soude permet une étude plus exacte des troubles du métabolisme azoté.

Critique de ces techniques

On se sert actuellement surtout de deux procédés de dosage de l'urée dans le sang : méthode de Fosse, au xanthydrol et méthode à l'hypobromite. On sait que la première est rigoureusement exacte et que la seconde est très rapide. Pour la clinique journalière, on se sert de la seconde.

Dans sa belle thèse, J. Philibert résume comme suit son opinion : « On peut la considérer comme la plus exacte (la méthode au xanthydrol) de celles qu'on connaisse. Si on ajoute, que la facilité de sa mise en œuvre n'a d'égale que la simplicité de sa technique, on ne peut que regretter que le prix de revient de ce corps (xanthydrol) n'en restreigne l'usage qu'aux recherches scientifiques pures, et qu'à part quelques rares exceptions la clinique journalière ne puisse bénéficier de l'exactitude que procure son emploi. »

M. Laudat a fait l'étude comparative de ces deux méthodes et il dit : « Le dosage par le xanthydrol permet d'éviter toute erreur ». Puis : « L'emploi du xanthydrol a séduit les cliniciens. La méthode nécessite une pesée rigoureuse, mais elle est d'une élégante simplicité. En résumé, à l'heure actuelle, on utilise pratiquement l'hypobromyte et le xanthydrol. »

En réalité, la méthode au xanthydrol est rarement employée pour la clinique. Peu importe au clinicien les

quelques centigrammes d'urée sanguine que l'on trouverait de plus ou de moins en se servant de xanthydrol. Ce qui l'intéresse, c'est le dosage répété, en série, surtout chez les chroniques, pour suivre l'augmentation ou la diminution de l'urée. La méthode à l'hypobromite lui permet de le faire facilement et journellement.

La méthode de Fosse demande en plus des pesées rigoureuses, un outillage spécial et deux ou trois heures de travail pour un dosage. Enfin, le prix de revient du xanthydrol ne permet pas son emploi quotidien.

La méthode à l'hypobromite est naturellement passible de plusieurs objections. Elle sacrifie l'exactitude à la rapidité. Les erreurs sont dues :

1° Aux mesures et aux instruments. Il faut se servir de pipettes sèches et bien graduées ; mesurer tout très exactement, faire la lecture dans les meilleures conditions, parce que 1/10 de c. c. d'azote dégagé correspond à un chiffre d'urée compris entre 0 gr. 25 et 0 gr. 28.

2° A l'hypobromite. Tout dégagement d'azote est souillé d'oxygène libéré par l'hypobromite ; ce qui est plus important, c'est qu'il est loin de conserver une régularité constante dans son dégagement.

3° A l'agitation insuffisante.

4° La méthode à l'hypobromite apporte dans le dosage de l'urée dans le sang, une erreur par excès. Cette erreur est en moyenne de 25 0/0 chez le sujet normal, soumis à un régime mixte et se livrant à un exercice modéré. Elle diminue chez les azotémiques à peu près proportionnellement au degré de la rétention azotée et chez les grands azotémiques elle peut tomber à 3,2 0/0. Elle croît au contraire dans les affections hépatiques et

dans un cas de cirrhose ancienne a donné à M. Laudat un excès de 73 0/0.

Cette méthode ne conduit donc pas à des résultats rigoureux, mais elle garde une valeur clinique indiscutable, tout particulièrement dans les affections rénales (Laudat). Dans les maladies du foie, il ne faudrait se servir que de xanthydrol.

Mais, les erreurs dues aux mesures et aux instruments, sont évitables dans la plupart des cas. Celles dues à l'hypobromite peuvent être diminuées, en employant une quantité suffisante d'hypobromite et en opérant en milieu bien alcalin. Quant aux erreurs produites par une agitation insuffisante, elles n'existent pas chez les opérateurs consciencieux. Admettons que, malgré toutes les précautions que nous avons prises dans nos dosages, nous ayons eu cette erreur moyenne de 25 0/0 et même plus. Cela a-t-il une très grosse importance pour notre travail? Evidemment non et voici pourquoi.

Notre but n'est pas de doser la quantité rigoureusement exacte d'urée. Ce qui nous importe, c'est de connaître *la différence de teneur en urée entre le sang total, le sérum (ou plasma) et le caillot (ou globules rouges).* Si nous avons une erreur dans nos dosages — et elle ne doit pas être grande après toutes les précautions prises — elle se répète, cette erreur, dans le dosage des trois échantillons. Ainsi, malgré tout, nous arrivons, par la méthode à l'hypobromite, à montrer la différence de fixation de l'urée dans les constituants du sang.

Les calculs

Nous montrerons pratiquement, sur un exemple, comment nous avons fait nos calculs. Prenons le malade

Gach... N° 31. Il y avait dans son sang 671 c. c. de plasma pour 329 c. c. de globules rouges, au litre.

L'urée au litre de plasma = 0 gr. 62. Dans les 671 c. c. de plasma, il y avait donc 0,00062 × 671 = 0 gr. 42 d'urée.

L'urée au litre de globules rouges = 0 gr. 54.

Dans les 329 c. c. de globules rouges, il y avait donc 0,00054 × 329 = 0 gr. 18 d'urée.

Donc, l'urée des 671 c. c. de plasma.....	0 gr. 42
» » 323 c. c. de globules rouges.	0 gr. 18
Total.....	0 gr. 60

L'urée dosée au litre de sang total nous avait donné aussi le chiffre de 0 gr. 60. Comme on le voit, il n'y a pas de différence. En faisant nos dosages ainsi et en contrôlant nos résultats, nous sommes certain de ne pas commettre d'erreurs.

Les différences que nous avons trouvées, entre le chiffre obtenu en dosant l'urée du sang total et celui obtenu en additionnant l'urée du plasma avec celui des globules, selon la proportion respective de ces deux constituants, ont été — lorsqu'elles existaient — de l'ordre de 0 gr. 01 à 0 gr. 03, donc négligeables.

CHAPITRE III

Les résultats et leur discussion

Quelques remarques à propos de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard

Comme nous le disions précédemment, nous avons fait pour chaque échantillon de sang trois dosages (dans quelques cas cinq). Nous avons trouvé dans quelques cas seulement — ce que l'on peut considérer comme une exception — l'urée du sérum (ou du plasma), égale à celle du sang total. L'urée du sérum est tantôt moins, tantôt plus élevée que dans le sang total. Pour mettre en évidence ces différences, nous allons exposer nos résultats dans quatre tableaux, afin de pouvoir comparer les chiffres plus facilement. Nous les discuterons ensuite.

Les deux premiers tableaux représentent les résultats des dosages faits sur le sang total, le sérum, le caillot. Le premier tableau contient les échantillons de sang où le litre de sérum fixait plus d'urée que la même quantité de sang total ; dans le deuxième tableau, c'est l'inverse, le sérum fixait moins d'urée que le sang total.

Les tableaux III et IV contiennent les résultats des dosages faits sur le sang total, le plasma, les globules

rouges. Ils sont disposés comme les deux premiers tableaux : c'est-à-dire que dans le tableau III, le plasma fixait plus d'urée que le sang total ; c'est le contraire dans le tableau IV (1).

Tableau I

Dosages faits sur : sang total, sérum et caillot.
Le sérum fixait *plus d'urée*, au litre, que le sang total.

Nos d'ordre	NOMS	PROPORTION au litre de sang		URÉE							CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		SÉRUM	CAILLOT	Au litre de sérum	Dans le sérum d'un litre de sang total	Au litre de caillot	Dans le caillot d'un litre de sang total	Du sérum + caillot d'un litre de sang total	Au litre de sang total	Le sérum fixait plus d'urée que le sang total	SÉRUM	SANG TOTAL
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	%		
1	Kop. Christ..	467	533	0,83	0,39	0,38	0,20	0.59	0.60	25.3	0.331	0,243
2	Cam. P.....	450	550	0,26	0,12	0,18	0,10	0,22	0,22	15,39	-	-
3	Vander	439	561	0,97	0,43	0,77	0,43	0,86	0,85	12,38	-	-
4	Col. J. B.....	514	486	0,33	0,17	0,29	0,14	0,31	0,30	9,1	0,145	0,130
5	Dard	458	542	0,25	0,11	0,30	0,16	0,27	0,26	4,0	0,081	0,082
6	Mme Braul. .	508	492	1,56	0,79	1,50	0,74	1,53	1,54	4,0	0,567	0,560
7	Gor. Ch.....	411	589	0,42	0,17	0,42	0,25	0,42	0,41	2,38	-	-
8	Absm. E	757	243	0,55	0,42	0.49	0,12	0,54	0,54	1,82	-	-
9	Viri. Fr.....	415	585	0,31	0,13	0,31	0,18	0,31	0,31	0	0,108	0,108

(1) Dans les tableaux qui suivent, les malades nos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 15, 17, 21, 24, 25, 26, 32, 33, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 48, 50, 52, 54, 57 et 61 ont été observés à la Clinique Médicale de M. le Professeur Étienne. Quelquefois, chez un même malade, les dosages ont été pratiqués à plusieurs reprises et dans ces cas un même malade porte plusieurs numéros différents ; ainsi les nos 3 et 12 ; 6, 39, 44 et 45 et enfin 24 et 50.

Les malades nos 4, 5, 9, 13, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 41, 46, 47, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65 ont été

Tableau II

Dosages faits sur : sang total, sérum et caillot.

Le sérum fixait *moins d'urée*, au litre. que le sang total.

N.s d'ordre	NOMS	PROPORTION au l. de sang total		URÉE							CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		SÉRUM	CAILLOT	Au litre de sérum	Dans le sérum d'un litre de sang total	Au litre de caillot	Dans le caillot d'un litre de sang total	Du sérum + caillot d'un litre de sang total	Au litre de sang total	Le sang total fixait plus d'urée que le sérum	SÉRUM	SANG TOTAL
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	%		
10	Mme Toul...	500	500	0,10	0,05	0,30	0,15	0,20	0,19	90	-	-
11	Torlot.....	300	700	0,101	0,03	0,15	0,11	0,14	0,14	38,1	0,037	0,052
12	Vander....	435	565	0,30	0,13	0,45	0,26	0,39	0,41	36,67	-	-
13	Gilb.....	395	605	0,13	0,05	0,16	0,10	0,15	0,17	30,76	0,118	0,154
14	Mme Ad....	248	752	0,47	0,12	0,58	0,44	0,56	0,56	19,57	0,094	0,112
15	Mme Noir...	442	558	0,29	0,13	0,39	0,22	0,35	0,34	17,24	0,039	0,043
16	Georg.....	411	589	0,40	0,16	0,45	0,27	0,43	0,44	10,0	0,114	0,126
17	Wei. Fr....	450	550	0.30	0,14	0,33	0,18	0,32	0,32	6,67	-	-
18	Thom.....	393	607	0,56	0,22	0,56	0,34	0,56	0,59	5,36	0,073	0,076
19	Humb. F...	335	665	0,20	0,07	0,19	0,13	0,20	0,21	5,0	0,081	0,085
20	Mme Mouge.	480	520	0,28	0,13	0,30	0,16	0,29	0,29	4,35	0,102	0,105
21	Marchis....	417	583	0,40	0,17	0,45	0,26	0,43	0,42	2,5	0,053	0,055
22	Mme Vale...	407	593	0,16	0,06	0,17	0,10	0,16	0,16	0	0,042	0,042

étudiés à la Clinique des voies urinaires de M. le Professeur André. Les numéros 4 et 58 correspondent au même malade ; de même 19 et 60 ; 27 et 63 ; 30, 37, 51 et 56.

Les malades nos 14, 35 et 49 appartenaient à la Clinique ophtalmologique de M. le Professeur agrégé Jeandelize,

Tableau III

Dosages faits sur : sang total, plasma et globules rouges.

Le plasma *fixait plus d'urée* au litre que le sang total.

Nos d'ordre	NOMS	PROPORTION au litre de sang total		URÉE							CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		PLASMA	Globules rouges	Au litre de plasma	Dans le plasma d'un litre de sang total	Au litre de globules rouges	Dans les gl. r. d'un litre de sang total	Du plasma + des gl. r. d'un lit. de sang total	Au litre de sang total	Le plasma fixait plus d'urée que le sang total	PLASMA	SANG TOTAL
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	%		
23	Thouz.....	629	371	0,22	0,14	0,06	0,02	0,16	0,15	31,82	0.062	0.042
24	Lut. H.....	579	421	0,46	0,27	0,16	0,07	0,34	0,34	26,1	0.102	0,075
25	Yun. G....	453	547	0,31	0,14	0,22	0,12	0,26	0,25	25,8	-	-
26	Clem. Ch ..	673	327	0,12	0,08	0,08	0,03	0,11	0,10	25	-	-
27	Laur. Ch...	461	539	0,26	0,12	0,20	0,11	0,23	0,22	15,38	0.095	0,080
28	Roba.....	592	408	0,32	0,19	0,30	0,12	0,31	0,28	12,5	0.122	0.107
29	Mme Mentch.	619	381	0,40	0,25	0,29	0,11	0,36	0,36	10	0.090	0.077
30	Arnol.....	620	380	1 gr.	0,62	0.81	0,31	0,93	0,91	10	-	-
31	Gach.....	671	329	0,62	0,41	0,54	0,18	0.59	0.58	6,45	0.187	0,166
32	Bour. Eug..	592	408	0,43	0,25	0,42	0,17	0,41	0,40	6,77	0.228	0,208
33	Bind. P....	660	340	0,35	0,23	0,26	0,09	0,32	0,32	8,58	0.093	0,085
34	Laur. J. B..	651	349	0,70	0,45	0,60	0,20	0,65	0,64	8,57	0.101	0.093
35	Mme Baumg.	511	489	0,43	0,22	0,32	0,16	0,38	0,40	7	0.091	0.083
36	Riding. G..	625	375	0,44	0,28	0,34	0,13	0,41	0,41	6,82	0.302	0,281
37	Arnol.....	702	298	0,16	0,11	0,15	0,04	0,15	0,15	6,25	-	-
38	Redl. P.....	630	370	0,35	0,22	0,31	0,11	0.33	0,33	5,72	0.079	0.076
39	Mme Braul..	777	223	1,62	1,26	1,30	0,30	1,55	1,54	4,94	0.589	0,560
40	Chaba.....	700	300	0,44	0,31	0,42	0,12	0,43	0,42	4,55	0.039	0,038
41	Mme Thiri..	627	373	0,24	0,15	0,24	0,09	0,24	0,23	4,17	0,096	0,092
42	Hohm. V...	650	350	0,69	0,45	0,65	0,23	0,68	0,67	2,90	-	-
43	Mme Brem..	590	410	0,48	0,28	0,52	0,21	0,49	0,47	2,09	-	-
44	Mme Braul..	750	250	1,47	1,10	1,35	0,34	1,44	1,44	2	-	-
45	Mme Braul..	789	211	1,65	1,30	1,39	0,29	1,59	1,58.	0,55	-	-
46	Laur. J. B..	662	338	0,29	0,19	0,30	0,10	0,29	0,29	0	0,087	0,087

Tableau IV

Dosages faits sur : sang total, plasma et globules rouges.

Le plasma fixait *moins d'urée*, au litre, que le sang total.

N°s d'ordre	NOMS	PROPORTION au litre de sang total		URÉE							CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		PLASMA	Globules rouges	Au litre de plasma	Dans le plasma d'un litre de sang total	Au litre de globules rouges	Dans les gl. r. d'un litre de sang total	Du plasma + des gl. r. d'un lit. de sang total	Au litre de sang total	Le sang total fixait plus d'urée que le plasma	PLASMA	SANG TOTAL
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	%		
47	Bombl....	593	407	0,15	0,09	0,58	0,24	0,33	0,32	113,33	0,062	0,134
48	Brunel....	720	280	0,26	0,19	1,29	0,36	0,55	0,55	111,54	0,080	0,170
49	Gas. Em..	657	343	0,22	0,14	0,48	0,16	0,30	0,30	31,81	0,063	0,084
50	Lut. H....	577	423	0,13	0,07	0,22	0,09	0,16	0,16	23	0,058	0,071
51	Arnol.....	677	323	0,31	0,20	0,55	0,18	0,38	0,38	22,58	-	-
52	Lecl. Alf..	658	342	0,46	0,30	0,72	0,25	0,55	0,55	19,56	0,098	0,117
53	Mang.....	567	433	0,26	0,15	0,37	0,16	0,31	0,30	15,38	0,093	0,108
54	Parment..	507	493	0,33	0,17	0,43	0,21	0,38	0,38	15,15	-	-
55	Vautr.....	714	286	0,24	0,17	0,35	0,10	0,27	0,27	12,08	0,080	0,091
56	Arnol.....	645	355	0,22	0,14	0,26	0,09	0,23	0,23	4,54	0,045	0,047
57	Yunc. G..	620	380	0,29	0,18	0,34	0,13	0,31	0,31	6,89	0,208	0,223
58	Col. J.B ..	355	645	0,38	0,13	0,40	0,26	0,39	0,40	5,26	0,122	0,127
59	Réding. G.	627	373	0,41	0,26	0,40	0,15	0,41	0,43	4,87	0,114	0,120
60	Humb. Fr.	673	327	0,52	0,35	0,57	0,19	0,54	0,54	3,85	-	-
61	Koz. P....	690	310	0,49	0,34	0,54	0,17	0,51	0,50	2,04	0,107	0,109
62	Grand. ...	671	329	0,55	0,37	0,57	0,19	0,56	0,56	1,82	0,103	0,109
63	Laur. Ch..	671	329	0,74	0,50	0,79	0,26	0,76	0,75	1,35	-	-
64	Delu.....	600	400	0,26	0,16	0,26	0,10	0,26	0,26	0	0,071	0,071
65	Barthel...	606	394	0,20	0,12	0,24	0,09	0,21	0,20	0	0,070	0,070

Jusqu'à présent, la différence de teneur en urée du sang total et du sérum (ou plasma), n'a pas été bien précisée. Certains auteurs font leurs dosages d'urée sur le sérum (ou le plasma), d'autres sur le sang total et chacun est obligé d'indiquer sur quoi porte son dosage (1).

Pour les uns, le sérum fixe plus d'urée que le sang total et cette différence serait de 1/10e (Widal), pour d'autres (les auteurs allemands surtout) le sang total aurait une teneur en urée plus élevée que le sérum. Enfin, il y en a qui considèrent que le taux de l'urée est le même dans le sérum et dans le sang total. Mais nous n'avons trouvé dans aucune publication une recherche méthodique à ce sujet. On lit souvent des travaux où le dosage a été fait sur le sérum et les globules rouges ou sur le sérum et le sang total. Personne n'a fait le dosage sur les trois échantillons : plasma, globules et sang total *en contrôlant ainsi ses propres chiffres.* Toutes les fois que nous n'avons pas trouvé l'urée du plasma + l'urée des globules rouges d'un litre de sang, égale à l'urée d'un litre de sang total, nous recommencions nos dosages. Et lorsque nous arrivions enfin à établir les chiffres pour l'équation ci-haut, seulement alors nous osions préciser, avec conviction, que le sérum fixait une telle et telle quantité d'urée et que le sang total en fixait plus ou moins.

Voyons maintenant nos chiffres :

Dans le tableau I, chez le premier malade, Kop... Christ...., le sérum contenait 25,3 0/0 de plus d'urée que

(1) A Nancy même, l'accord n'est pas fait entre les laboratoires ; MM. les Professeurs Garnier et Robert font leur dosage d'urée sur le sang total.

le sang total. Chez les suivants, cette différence était de : 15,39 0/0, puis 12,38 0/0, 9,1 0/0, 4 0/0, 2,38 0/0, 1,82 0/0 et enfin chez le dernier, il n'y avait pas de différence.

Dans le tableau II, c'est le sang total qui fixe plus d'urée que le sérum. Chez la première malade, Mme Toul... le sang total fixait 90 0/0 d'urée en plus que le sérum. Chez les suivants : 38,1 0/0, 36,67 0/0, 30,76 0/0, 19,57 0/0, 17,24 0/0, 10 0/0..... chez la dernière, Mme Val..., il n'y avait aucune différence.

Passons aux tableaux III et IV.

Nous considérons les chiffres de ces deux tableaux comme plus exacts. En effet, le dosage de l'urée dans les globules rouges représente exactement leur teneur en urée, ce qui n'est pas tout à fait vrai pour le caillot. Ce dernier renferme toujours dans ses mailles du sérum dont l'urée est dosée en même temps que celle du caillot. Nous avons fait plusieurs fois l'expérience suivante. Nous laissons le sang coaguler dans une éprouvette graduée et en même temps dans un tube (gradué) à centrifugeuse. En centrifugeant, après la coagulation, à une très grande vitesse, pendant 20 à 30 minutes, nous tassons le caillot et lui faisons exsuder presque tout le sérum emprisonné dans ses mailles. Si par coagulation ordinaire nous obtenons (p. ex. chez le malade n° 16) pour 589 c. c. de caillot, 411 c. c. de sérum, après centrifugation nous avons 582 c. c. de caillot et 418 c. c. de sérum pour 1 litre de sang. Donc, dans les 1.000 c. c. de caillot, on a fait en réalité le dosage sur 993 c. c. de caillot et sur 7 c. c. de sérum. L'erreur n'est pas très grande, mais elle existe. Chez le malade suivant, du même tableau, le caillot avait emprisonné 30 c. c. de sérum sur 1.000 c. c.

Aussi, nous préférons les dosages sur le plasma, sang total et globules rouges. La proportion de ces derniers peut être déterminée plus exactement, et l'on peut faire le dosage sur les globules exempts de plasma. C'est pour cette raison que les tableaux III et IV contiennent un plus grand nombre de dosages.

Donc, dans le tableau III, chez le malade Thouz..., le plasma avait fixé 31,82 0/0 d'urée en plus que le sang total. Chez les malades suivants la différence est de : 26,1 0/0, 25,8 0/0, 25 0/0, 15,38 0 0, 12,5 0/0 et ainsi de suite jusqu'à 0,55 0/0. Nous y avons ajouté le malade Laur... J.-B., où la différence n'existait pas.

Enfin, dans le tableau IV, chez le premier malade, Bombl...., le sang total fixait 113,33 0/0 d'urée en plus que le plasma. Chez le suivant le sang total en contenait 111,54 0/0 de plus que le plasma et chez les suivants 31,81 0 0, 23 0/0, 22,58 0/0, 19,56 0 0, 15,38 0 0, 12,08 0 0 jusqu'à 1,35 0/0. Chez les deux derniers, il n'y a aucune différence entre le plasma et le sang total.

Pouvons-nous donc accepter l'affirmation des auteurs qui prétendent que la différence entre le taux de l'urée du sérum et celui du sang total n'est que de 10 0/0 ou qu'elle n'existe même pas ?

Vu nos résultats, nous ne pouvons pas fixer une loi. Tout ce que nous pouvons affirmer, c'est que dans l'énorme majorité des cas, le chiffre de l'urée du sérum n'est pas égal à celui du sang total. C'est tantôt le sérum qui en fixe plus, tantôt le sang total. Evidemment, ce sont les globules rouges qui y jouent le rôle le plus important. Le taux de l'urée du sang total sera plus élevé à mesure que les globules rouges seront plus chargés en urée d'abord et qu'ils seront plus nombreux

ensuite. Inversement, si le sujet est d'abord hydrémique et qu'en plus ses globules rouges lâchent leur urée, le dosage révélera beaucoup plus d'urée dans le sérum que dans le sang total.

Nous avons pu répéter à plusieurs reprises nos analyses chez quelques malades. Prenons le malade Arnol...

On trouve chez lui :

N°s d'ordre	Pour 1 l. de sang		URÉE		Dates
	plasma	gl. roug.	plasma	sang total	
56	645	355	0 gr. 22	0 gr. 23	9-X-22
30	620	380	1 gr. 00	0 gr. 91	19-X »
51	677	323	0 gr. 31	0 gr. 38	27-X »
37	702	298	0 gr. 16	0 gr. 15	13-XI »

Avant l'opération (azotémie normale), le sang total contenait 4,54 0/0 plus d'urée que le plasma. Après la prostatectomie en un temps, l'azotémie s'était élevée à 1 gr. Le plasma contenait 10 0/0 plus d'urée que le sang total. Puis l'azotémie revient presque à la normale, l'état général s'améliore : le sang total contient 22,58 0/0 plus d'urée que le plasma. Après guérison (urée-plasma = 0 gr. 16), c'est de nouveau le plasma qui a 6,25 0/0 d'urée en plus que le sang total. Aucune conclusion à tirer.

La malade M^me^ Braul.....:

N°s d'ordre	Pour 1 l. de sang		URÉE		Dates
	plasma	gl. rouges	plasma	sang total	
39	777 c.c.	223 c.c.	1 gr. 62	1 gr. 54	23-III-23
44	750 c.c.	250 c.c.	1 gr. 47	1 gr. 44	30-III »
45	789 c.c.	211 c.c.	1 gr. 65	1 gr. 58	6-IV »

Dans les trois dosages, c'est toujours le plasma qui contenait plus d'urée que le sang total ; la première

fois, 4,94 0/0 ; la 2e, 2 0/0 ; la 3e, 0,55 0/0. On pourrait dire que chez elle, plus l'hydrémie augmente, plus les globules rouges lâchent leur urée et cette dernière augmente dans le plasma.

En comparant les nos 24 et 50, on voit que dans l'azotémie normale, chez ce malade, le sang total avait 26,1 0/0 d'urée en plus que le plasma. Chez le malade Laur... Ch., nos 27 et 63, on voit le contraire : avec une azotémie normale, le plasma avait 15,38 0/0 d'urée en plus que le sang total, et quand l'azotémie augmente, le sang total contient 1,35 0/0 d'urée en plus que le plasma.

Chez le malade Humb... Fr., nos 19 et 60, c'est toujours le sang total qui a un taux d'urée plus élevé que le sérum ou le plasma.

Chez le malade Col... J.-B., nos 4 et 58, lorsque l'azotémie augmente, le sang total contient plus d'urée que le sérum et c'est l'inverse chez le malade Vander..., les nos 3 et 12.

Il est inutile de continuer ces exemples. Nous ne pouvons pas dire dans quelles circonstances les globules rouges lâchent leur urée pour en enrichir le plasma, ni inversement, comment font ces globules pour emmagasiner l'urée. Pour cela, il faudrait pouvoir suivre un certain nombre de malades — d'affections différentes — pendant assez longtemps, pour saisir ce processus. Mais quand on sait qu'il faut chaque fois 100 — 120 c. c. de sang, on comprend qu'il n'est pas très facile de trouver les malades chez lesquels des saignées fréquentes sont légitimes.

Nous pouvons d'autant moins déterminer les conditions dans lesquelles l'un de ces constituants du sang : plasma ou globules rouges, fixe l'urée de préférence, que

nos dosages ont été faits au hasard de la clinique ou lorsqu'une saignée mettait à notre disposition une quantité suffisante de sang.

Mais un fait reste acquis : on ne peut pas se baser sur le chiffre d'urée dans le sérum ou le plasma, pour connaître l'azotémie vraie chez un malade. Puisque le passage de l'urée du plasma aux globules, et inversement, existe, on est en droit d'exiger toujours son dosage dans le sang total. On évitera ainsi une cause d'erreur, qui, ainsi que nos résultats le démontrent, peut aller jusqu'à 113 0/0.

Lorsque le clinicien demande à un laboratoire le chiffre d'urée dans un sang donné, il désire connaître la teneur en urée de ce sang *au moment de la prise*. Or, ce n'est pas en dosant l'urée dans le sérum ou dans le plasma, que le chimiste renseignera le clinicien sur l'azotémie. Le chiffre d'urée du sang total lui indiquera la quantité d'urée du sang circulant (au moment de la prise) sans se préoccuper si les globules rouges lâchent l'urée ou l'emmagasinent.

Enfin, un dernier fait, qui plaide pour le dosage de l'urée dans le sang total. La proportion du plasma par rapport aux globules rouges d'un sang donné, est indiquée comme suit, dans les manuels : 500 gr. de plasma pour 500 gr. de globules (en poids) et environ 600 c. c. de plasma pour 400 c. c. de globules (en volume) au litre. Comme on le voit dans nos tableaux, *cette proportion n'est jamais fixe*. Nous avons trouvé depuis :

	Sang total : 1 litre		Sang total : 1 litre	
	Sérum	Caillot	Plasma	Gl. rouges
	248 c. c.	752 c. c.	355 c. c.	645 c. c.
jusqu'à	757 c. c.	243 c. c.	789 c. c.	211 c. c.

pour ne citer que quelques cas extrêmes. Selon que l'hydrémie est plus ou moins élevée, la cause d'erreur est aussi plus ou moins grande, dans l'appréciation de l'azotémie, en dosant l'urée dans le plasma.

*
* *

Nous ne sommes pas le seul à proposer le dosage de l'urée dans le sang total. Biscons et Rouzaud (*C. R. Soc. Biol.*, 17 janv. 1920, p. 29), en faisant le dosage comparatif de l'urée et de la cholestérine, dans le sang total et dans le sérum (en rapport avec la viscosité sanguine), trouvent que « le taux de l'urée dans le sang total est tantôt supérieur, tantôt égal, tantôt inférieur à celui de l'urée du sérum. *Cette différence acquiert parfois un taux qui dépasse 1/10* ».

Et ils concluent que : « il est nécessaire *pour avoir des données précises*, de doser toujours l'urée et la cholestérine *dans le sang total*, le dosage dans le sérum venant, s'il y a lieu, compléter la donnée principale. »

Quelques remarques à propos de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard

On connaît bien actuellement l'importance de la recherche de la constante uréo sécrétoire, surtout dans les néphrites chroniques latentes, à azotémie normale ou peu élevée.

Les causes d'erreur à éviter dans l'établissement de cette constante sont de plusieurs sortes. Avant tout, il ne faut pas la chercher dans les azotémies de 1 gr. d'urée au litre et plus. Elle est surtout utile pour des azotémies ne dépassant pas 0 gr. 60 d'urée au litre. En outre, elle

ne doit pas être recherchée chez des oliguriques, comme l'a indiqué Ambard.

La technique en elle-même doit être rigoureuse ; il faut recueillir l'urine, *par sondage* (deux fois à 60 ou 90 minutes d'intervalle, en rejetant les urines du premier sondage). Enfin, les mesures, les lectures et les dosages doivent être très exacts, pour ne pas fausser un résultat qui dépend déjà de tant de facteurs.

Voici la formule de la constante d'Ambard :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P}} \times \sqrt{\frac{C}{25}}}$$

où Ur signifie la quantité d'urée sanguine, C la concentration de l'urée urinaire, D débit de l'urée urinaire des 24 heures et P le poids du sujet.

Le dénominateur de cette formule est donc composé de plusieurs termes et le chiffre de la constante varie naturellement suivant leurs variations ; il s'impose donc à l'opérateur d'observer la plus grande exactitude en les établissant. Mais *les petites variations* de ces termes n'entraînent pas une grande différence dans le résultat final ; le dénominateur de la constante n'est donc *pas très sensible*. Le numérateur n'a qu'un seul terme, et il est évident que le moindre changement retentit beaucoup sur le chiffre de la constante, ce qui n'est pas difficile à démontrer.

Si donc il y a une différence de teneur en urée entre le sérum et le sang total — et cette différence existe toujours, comme nos résultats le prouvent — il y aura une différence entre la constante établie avec le taux de

l'urée du sérum et celui du sang total. En calculant la constante avec l'urée de ces deux éléments, nous avons trouvé des différences que nous consignons dans le tableau suivant. Nous ne citons que les différences sensibles.

Voici d'abord les cas où la constante-sérum (ou plasma) était moins élevée que la constante-sang total :

N°s d'ordre	Noms	K-sérum (ou plasma)	K-sang total
13	Gill.....	0,118	0,154
14	M^me^ Ad.....	0,094	0,112
50	Lut... H.....	0,058	0,071
53	Mang.....	0,093	0,108
49	Gas... Em.....	0,063	0,084
47	Bombl.....	0,062	0,134
48	Brun.....	0,080	0,170

Dans le tableau suivant, la constante-sérum (ou plasma) était plus élevée que la constante-sang total.

N°s d'ordre	Noms	K-sérum (ou plasma)	K-sang total
11	Torl.....	0,052	0,037
23	Thouz.....	0.062	0,042
24	Lut... H.....	0,102	0,075
27	Laur... Ch.....	0,095	0,080
28	Rob.....	0,122	0,107
29	M^me^ Mentch.....	0,090	0,077
34	Laur... J.-B.....	0,101	0,093
35	M^me^ Baumg.....	0,091	0,083
33	Bind... P.....	0,093	0,085

*
* *

Il serait préférable de faire la recherche de la constante uréo-secrétoire en la calculant avec l'urée du sang total, ce serait une conséquence naturelle si on consi-

dère que le taux d'urée du sang total exprime la vraie azotémie.

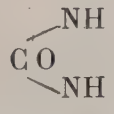
D'ailleurs, dans les cliniques des voies urinaires, on fait faire la constante-sang total. Nous en avons fait, dans notre travail, pour la clinique de M. le Professeur André et c'est en se basant sur les constantes ainsi établies, qu'il jugeait sur l'opportunité des interventions.

TROISIÈME PARTIE

RÉPARTITION DE L'ACIDE URIQUE
DANS LES PARTIES CONSTITUANTES DU SANG

CHAPITRE PREMIER
Origine de l'acide urique

L'acide urique est un diuréïde formé par l'accolement de deux restes d'urée :



à une chaîne carbonée en C^3 ; sa formule est $C^5 H^4 N^4 O^3$.

L'acide urique n'est pas un produit de dégradation des protéiques. On a répété pendant longtemps qu'il était un « précurseur de l'urée » ou « un produit vers

l'urée » qui serait resté en route par suite d'une oxydation moins complète. Horbaczewski (1889-91) constata le premier, que ce sont les nucléoprotéides qui produisent l'acide urique, par leur groupe purique. Ces nucléoprotéides et purines ont deux origines : exogène et endogène.

Les nucléoprotéides représentent des édifices moléculaires les plus élevés et les plus compliqués que puisse produire le travail de synthèse de l'organisme. Ils constituent la plus grande partie des noyaux cellulaires.

Ces nucléoprotéides donnent naissance à l'acide urique ; en effet, les neuf dixièmes des purines urinaires sont représentés par cet acide.

La dégradation des nucléoprotéides s'effectue par l'hydrolyse digestive. On ne connaît pas beaucoup les termes intermédiaires.

Voici ce qui se passe, *in vitro.*

Un nucléoprotéide résulte de l'association d'une protéine avec un complexe phosphoré, appelé nucléine, qui, à son tour, est composée d'une protéine et d'un acide phosphoré ; c'est ce second acide phosphoré qui représente le groupe prosthétique spécifique des nucléoprotéides. Le schéma suivant représente la composition d'un nucléoprotéide :

nucléoprotéide < Protéine / nucléine < mat. albuminoïde / acide nucléique (fragment spécifique)

L'étude de la partie protéique des nucléo-protéides n'a pas encore donné des résultats précis. Le composant nucléique des nucléoprotéides a été au contraire l'objet de nombreuses études, qui représentent actuellement

un des plus intéressants chapitres de la physiologie des échanges nutritifs.

Les acides nucléiques sont des corps à la fois azotés et phosphorés, renfermant de 8 à 10 0/0 de phosphore ; ils représentent le constituant chimique le plus caractéristique des noyaux cellulaires. L'hydrolyse totale de ces acides donne quatre sortes de produits:

1° Des bases puriques (adénine, guanine, hypoxanthine et xanthine).

2° Des bases pyrimidiques (thymine, cytosine et uracile).

3° Des corps appartenant aux hydrates de carbone — encore mal étudiés.

4° De l'acide phosphorique.

D'après les travaux de Steudel, de Levene et Jacobs, de Tannhauser, un acide nucléique vrai, contient quatre complexes, dont chacun se compose de la manière suivante :

Reste phosphorique — noyau sucré — base (qui peut être p. ex. adénine, guanine, cytosine, uracile, etc.)

Levene a donné à un tel groupe le nom de *nucléotide* (mononucléotide). Un acide nucléique contiendrait donc quatre de ces groupes — ce serait un *polynucléotide* ou ici, *tétranucléotide*. Par conséquent, l'hydrolyse d'un acide nucléique donnerait d'abord un mélange de mononucléotides, dont chacun se démolirait ensuite d'une manière plus ou moins différente.

Chacun de ces mononucléotides perdrait ou bien son acide phosphorique et il ne resterait que le glycoside, c'est-à-dire le sucre + la base ; c'est ce que Levene

appelle un *nucléoside*. Le schéma suivant représente ce dédoublement :

(Reste phosphoré) — Pentose-hypoxanthine
nucléoside (inosine)

En continuant l'hydrolyse, on dédouble ce nucléoside en ses constituants : corps sucré et base purique — hypoxanthine.

Ou bien, c'est la base seule qui se détache du mononucléotide et il reste un éther phosphorique acide du corps sucré :

Reste phosphoré — pentose — *(hypoxanthine)*
acide pentose-phosphorique

On a trouvé un nucléoside, l'inosine, dans l'extrait de viande, c'est-à-dire dans le muscle ; on a trouvé aussi dans la nature l'acide pentose phosphorique.

Reprenons donc notre base (adénine ou guanine) détachée du mononucléotide. Une diastase désaminante (désaminase) continue l'autolyse, en transformant l'adénine en hypoxanthine. Cette hypoxanthine, sous l'action d'une diastase oxydante (la xanthinoxydase) donne d'abord de la xanthine, puis de l'acide urique.

$C^5 H^4 N^4 (NH)$ (adénine) $\longrightarrow$ désamination $\longrightarrow$ $C^5 H^4 N^4 O$ (hypoxanthine) $\longrightarrow$ $C^5 H^4 N^4 O +$

$+ O \longrightarrow C^5 H^4 N^4 O^2$ (xanthine) $+ O \longrightarrow C^5 H^4 N^4 O^3$ (acide urique)

De même, la guanine est transformée d'abord en xanthine (par désamination), puis en acide urique. Donc, la simplification des nucléoprotéides se fait par étapes aussi nombreuses que celles des protéines.

Chez les animaux, l'acide urique n'est pas le dernier produit de dégradation des nucléoprotéides. Il s'effectue chez eux une uricolyse à l'aide d'une diastase, *l'uricase*, qui transforme la plus grande partie de l'acide urique en *allantoïne*, une petite fraction seulement est excrétée sous forme d'acide urique. Chez l'homme, au contraire, l'acide urique est le dernier produit du métabolisme des nucléoprotéides. En effet, presque toutes les purines sont éliminées sous forme d'acide urique ; une petite portion des purines — celle qui n'apparaît pas dans l'urine sous forme d'acide urique — est dégradée par d'autres chemins, qu'on ne connaît pas encore.

Cette manière de voir a une très grande importance au point de vue pathologique, parce qu'on ne peut pas accuser l'insuffisance du pouvoir uricolytique de l'organisme dans les cas de l'accumulation pathologique de l'acide urique (goutteux).

Dégradation des nucléoprotéides dans le tube digestif

Comme pour les protéines, la salive n'a aucune action sur les nucléoprotéides : ce n'est qu'au niveau de l'estomac qu'ils commencent à être attaqués.

Le suc gastrique, par sa pepsine, dépouille les noyaux cellulaires de leur protoplasma — après 18 à 24 heures de contact ; si ce contact se prolonge et si le suc est très actif, il peut dédoubler les nucléoprotéides, en mettant en liberté les acides nucléiques, qui ne sont jamais attaqués à ce niveau.

Le suc pancréatique continue la dégradation des nucléoprotéides. La trypsine, activée par l'entérokinase,

les dégrade aussi en acides nucléiques. Le dédoublement ne va pas plus loin à ce niveau, mais ces acides subissent une *transformation physique*, qui les rend facilement *diffusibles.*

Ce n'est que dans l'intestin que les acides nucléiques sont dédoublés. Ils y subissent l'action de la paroi intestinale et celle du suc. Ce dernier les dédouble d'abord en leurs mononucléotides correspondants, puis en détachant de l'acide phosphorique, il met en liberté le nucléoside correspondant. Ensuite, c'est la paroi intestinale qui continue la dégradation, en donnant des sucres et des bases puriques. La muqueuse intestinale n'aurait pu absorber les bases puriques, si elles avaient été détachées auparavant, parce que ces bases sont très peu solubles. Elles sont donc absorbées sous forme de nucléosides, qui sont ensuite dédoublés dans l'intimité même de la muqueuse.

Naturellement, il faut admettre, comme pour les protéines, une reconstruction au-delà de la paroi intestinale, reconstruction qui donnerait des acides nucléiques d'abord, puis des nucléoprotéides spécifiques.

Une partie des nucléoprotéides échappe à l'absorption intestinale ; il semble que cette partie est dédoublée en acides nucléiques dans les fèces, par les bactéries.

CHAPITRE II

Pathologie de l'acide urique

Etablissons d'abord sous quelle forme se trouve l'acide urique dans l'organisme. Gudzent admet qu'il circule dans le sang à l'état d'urate acide de sodium, élément essentiel des déchets uratiques, des tophi. Schade pense que l'acide urique du sang se présente sous forme d'une pseudo-solution colloïdale. D'autres admettent que la pseudo-solution colloïdale n'est que le premier stade de la précipitation de l'urate de sodium. Enfin, en France, Chabanier, Marg. Lebert et Lobo Onell sont arrivés, l'année dernière, à la conclusion que l'acide urique du sérum sanguin était absolument libre, aussi bien chez les goutteux que chez les sujets sains.

Les Allemands ont repris cette question. D'après les recherches de Kohler, Gudzent, Henderson et Spiro, l'acide urique se trouve à l'état d'urate de sodium dans la proportion de 98 0/0. Ce sel serait en dissolution vraie, mais en grande partie à l'état de sursaturation, ce qui expliquerait sa précipitabilité au niveau des dépôts déjà existants. En mesurant la conductivité et le point de congélation des solutions, on a établi qu'il s'agissait d'une véritable dissolution et non de pseudo-solution colloïdale. D'ailleurs, quand on examine les précipités de ce sel dans l'organisme des goutteux, on ne trouve

jamais les formes sphérulées des floculations colloïdales, mais des formes tout à fait cristallines.

Mathieu-Pierre Weil et Guillaumin pensent que l'acide urique du sang existe sous deux formes : 1° *acide urique salifiable* (acide libre et urate acide de sodium) qui domine dans le plasma et qui augmenterait, seul, dans l'insuffisance rénale et 2° *acide urique combiné*, se formant à l'intérieur de la molécule complexe des nucléo-albumines et ne s'en séparant pas. Cette deuxième forme augmenterait dans les troubles de la nutrition.

*
* *

Nous ne tiendrons pas compte de la pathologie de l'acide urique dans les leucémies, pneumonies franches, saturnisme, etc..., où cet acide existe, mais ne joue pas le rôle principal, ne caractérise pas la maladie. Par contre, son rôle pathologique est de premier ordre dans la goutte ; nous nous efforcerons donc à mettre en évidence les idées les plus modernes sur cette question.

Les deux organes les plus importants pour la pathologie de l'acide urique sont : le foie et le rein ; la rate, les poumons, les muscles, le sont moins.

Le foie joue un rôle prépondérant chez les oiseaux ; chez eux, il transforme l'urée en acide urique ; d'ailleurs chez les oiseaux, c'est sous forme d'acide urique que sont éliminés les déchets azotés. Chez les mammifères, le foie exerce une action d'arrêt sur l'acide urique. Chauffard, Brodin et Grigaut ont expérimenté sur 13 chiens, en faisant le dosage d'acide urique dans le sang de la veine-porte et dans celui de la veine sus-hépatique. La teneur en acide urique du sang de celle-ci a été, chez tous les chiens, très inférieure à celle du

sang porte. L'arrêt de l'acide urique par le foie a varié entre 12 et 53 0/0, avec une moyenne de 33 0/0. Mais chez les chiens soumis au régime lacté ou maintenus à jeun depuis 3 jours, il n'y avait aucun arrêt. Le foie agirait donc comme un régulateur, empêchant les apports uriques exagérés, provoqués souvent par l'alimentation.

On connaît les troubles fonctionnels du foie, si fréquents chez les goutteux ; les auteurs anglais supposent dans ces cas une hypergénèse urique d'origine hépatique, tandis qu'en France on y voit un déficit fonctionnel du foie, dont le barrage devient — dans ces cas — insuffisant, pour empêcher l'hyperuricémie d'origine alimentaire. Nous sommes amenés ainsi à discuter la question de l'hyperuricémie et de la goutte, affection dans laquelle l'acide urique joue le rôle principal, sinon unique.

L'acide urique dans la goutte

Pendant longtemps on a voulu étudier la goutte, en se basant sur les dosages d'acide urique dans les urines des 24 heures. On croyait — en se servant d'anciennes méthodes de dosages, inadmissibles actuellement — que les goutteux éliminaient toujours un excès d'acide urique. On sait à présent, qu'ils éliminent, en dehors de l'attaque, des quantités d'acide urique normales ou même inférieures à la normale. Par contre, après une attaque, l'organisme fait en quelque sorte une décharge, en éliminant de grandes quantités d'acide urique. Et comme Chauffard, Brodin et Grigaut l'ont établi *(Presse Méd.*, 23 févr. 1921, p. 153), il n'existe aucune relation constante entre l'élimination urinaire de l'acide urique et l'hyperuricémie.

Donc, ce n'est pas en faisant les dosages d'acide urique urinaire qu'on étudiera la goutte (et l'hyperuricémie), mais en cherchant l'acide urique dans le sang. « De même qu'il est impossible par le dosage de l'urée urinaire de se faire une idée de la concentration uréique sanguine, de même on ne peut conclure de la quantité de l'acide urique éliminé dans les urines à la quantité retenue dans le sang » *(loc. cit.)*

*
* *

Chez les goutteux, l'hyperuricémie est la règle. Mais en outre, il y a à étudier chez eux l'hypouricurie et la tendance au dépôt d'acide urique dans les tissus.

Comment l'hyperuricémie aboutit-elle chez certains sujets, à la goutte, aux accès de goutte ? Différents auteurs ont émis des théories, dont quatre méritent une discussion. Ce sont :

I. Théorie basée sur les troubles du métabolisme nucléinique.

II. Théorie rénale.

III. Théorie tissulaire.

IV. Théorie nerveuse.

*
* *

I. *Théorie basée sur les troubles du métabolisme nucléinique.*

Bouchard avait fait de la goutte un des types des maladies par ralentissement de la nutrition. On considérait alors l'acide urique comme un produit intermédiaire d'oxydation de toutes les protéines, se transfor-

mant à la fin en urée. On avait démontré par la suite que l'acide urique résultait du métabolisme des nucléines et l'on croyait que la goutte était due à un trouble des réactions diastasiques de ce métabolisme, trouble caractérisé « par une production, une destruction et une élimination d'acide urique ralenties et diminuées » (Brugsch et Schittenhelm 1910).

En France, cette théorie est surtout défendue par Chauffard, Brodin et Grigaut. Ils ont démontré que le foie détruisait une partie de l'acide urique sanguin chez les chiens. Si le foie devient incapable d'effectuer cette destruction, surtout dans les cas d'hyperuricémie, l'acide urique s'accumule en produisant finalement la goutte. Seulement, on ne peut pas comparer en tous points le chien à l'homme. Le foie du chien renferme l'uricase, transformant l'acide urique en allantoine. Cette uricase fait défaut chez l'homme, chez qui, d'ailleurs, l'acide urique est *le dernier produit de dégradation des nucléoprotéides.*

Pour ces trois auteurs, l'hyperuricémie est la règle chez les goutteux. Est-elle due à une simple rétention par les reins imperméables ou s'agit-il d'un trouble du métabolisme urique ? Ils ne pensent pas que la lésion rénale soit la cause primitive et voici pourquoi. Ils trouvent chez les goutteux, la constante uréo-sécrétoire souvent élevée, mais non pas toujours. Ils ont vu souvent une perméabilité rénale normale coïncider avec une forte uricémie et associée à de l'hypercholestérinémie. Ce syndrome sérique précède l'élévation de la constante uréo-sécrétoire. Même dans les cas où cette dernière est élevée, on remarque la disproportion entre la lésion rénale (souvent peu marquée) et l'hyperuricé-

mie presque toujours considérable. (*Presse Médic.*, 15 déc. 1920, p. 905).

Ils admettent donc que la cause première de l'hyperuricémie dans la goutte (et dans la gravelle) est un trouble du métabolisme urique ; en ceci, ils trouvent que la théorie de Bouchard contient une part de vérité. Pour eux « il semble que l'hyperuricémie des goutteux soit due plus spécialement à une insuffisance des ferments nucléolytiques, les nucléases, agents chargés de dédoubler l'acide nucléinique en ses éléments constituants et de libérer les purines » (loc. cit.) L'acide urique serait inclus, chez ces malades, dans les nucléotides et les nucléosides au moins en partie et échapperait ainsi au travail d'excrétion du rein ; c'est ainsi qu'on expliquerait le défaut d'élimination de l'acide urique chez les goutteux — *l'hypouricurie.*

Cette explication s'appliquerait au début de la maladie. Dans une seconde phase, par suite de l'hypergénèse urique constante, le rein subit des altérations, la constante uréo-sécrétoire s'élève et la rétention d'origine rénale vient s'ajouter aux troubles du métabolisme urique. Pour ces auteurs, l'hyperuricémie en cas de néphrite, est due à une simple rétention d'acide urique, tandis que dans la goutte, il y a le trouble du métabolisme urique en plus. Dans ce trouble, le foie joue le rôle principal, comme nous l'avions expliqué précédemment.

Si les idées de ces auteurs sont exactes, il faut donc incriminer, dans la goutte et dans la gravelle, l'insuffisance uricolytique de la cellule hépatique.

Mais cette théorie n'explique pas simultanément l'hyperuricémie et l'hypouricurie. Que devient l'excès d'acide urique du sang, s'il n'est pas éliminé par les urines ?

II. *Théorie rénale.*

Garrod, avec son *épreuve du fil,* avait établi le premier (pratiquement) qu'il y avait hyperuricémie chez les goutteux ; il l'attribua à l'imperméabilité rénale vis-à-vis de l'acide urique.

La théorie rénale est défendue par la plupart des auteurs français. En Allemagne, elle est combattue vigoureusement par Gudzent, Umber et son élève Lœwenhard, puis par Magnus Lévy. Tannhauser la soutient, au contraire.

Ce dernier considère comme caractère essentiel de la goutte, la coïncidence de l'uricémie élevée et de l'hypouricurie qu'il attribue à l'imperméabilité rénale. Dans les expériences où il fait l'épreuve de l'élimination provoquée de l'acide urique, il prend, en outre, en considération, le déficit et le retard de cette élimination.

Il est incontestable que les lésions rénales sont très fréquentes chez les goutteux. Mais comment expliquer, par la théorie de Tannhauser, l'insuffisance fonctionnelle du rein portant exclusivement sur l'acide urique ?

Gudzent, Umber et Lœwenhard prétendent que, d'abord, l'hyperuricémie n'est pas constante dans la goutte, elle n'existe que dans 70 0/0 des cas environ Puis, la rétention de l'acide urique par les reins, par exemple dans les néphrites interstitielles, n'a pas pour conséquence, l'apparition des symptômes de la goutte, quoique cette rétention soit *souvent plus accentuée que dans la goutte.*

Magnus Lévy trouve que l'acide urique ne s'accumule pas dans le sang avant l'accès de goutte ; puis au

moment de l'accès, le rein de ces malades paraît capable d'éliminer de grandes quantités d'acide urique.

Chauffard, Brodin et Grigaut ont démontré *que l'hyperuricémie constituait le signe chimique le plus sensible de l'hypoperméabilité rénale.* Cette hypoperméabilité à l'acide urique apparaît quelquefois avant tout autre signe ou peut aussi être révélée par la recherche de la constante uréo-sécrétoire.

Le travail le plus récent sur cette question, est le mémoire de notre Maître, M. le Professeur Etienne, publié avec le Dr Verain : « L'hyperfonctionnement rénal dans l'hyperuricémie» (*Rev. Méd. de l'Est*, 1er janv. 1923, p. 13). D'après ces auteurs, le rein lutte (au début de la goutte) contre l'hyperuricémie par un hyperfonctionnement exprimé par une constante uréo-sécrétoire basse ; puis, à un stade ultérieur, la constante s'élève peu à peu. Voici d'ailleurs leurs conclusions :

« Ainsi donc, dans *l'état uricémique*, et c'est le seul terme qui actuellement nous paraisse applicable à la généralité des cas, il est établi que :

« 1° Il peut exister soit une hyperuricémie, soit un taux normal d'acide urique dans le sérum (le diagnostic étant établi dans ce cas par l'élévation du taux urique urinaire). Taux normal, ou bien parce que l'hyperfonctionnement plus ou moins intensif des reins arrive à éliminer l'excédent, ou parce que cet excédent se fixe quelque part dans l'organisme, au niveau des articulations par exemple.

« 2° Que dans l'hyperuricémie, la constante uréo-sécrétoire peut être abaissée ou élevée, le nombre des cas à constante vers le chiffre normal étant très exceptionnel,

et ces cas paraissant n'être que des cas à constante basse évoluant vers une constante élevée.

« 3° Que, ici, ainsi que nous l'ont montré nos précédentes recherches, l'abaissement de la constante témoigne d'une intensification de la fonction rénale d'élimination de l'urée.

« 4° Il nous paraît très probable d'une part que c'est l'uricémie, qui, à une première phase, conditionne l'abaissement de la constante; d'autre part que, dans une autre phase, une altération de la fonction rénale conditionne l'élévation de la constante; les modifications de l'élimination de l'urée paraissent en faire foi. »

Il en résulterait donc qu'à un moment donné le fonctionnement déficient des reins renforce la rétention urique, sans que ce facteur rénal permette d'ailleurs de préjuger de la nature du trouble du métabolisme déterminant l'excès initial d'acide urique.

III. *Théorie tissulaire*

Elle trouve ses défenseurs, surtout en Allemagne : Gudzent, Müller et Bass. Les deux derniers appellent l'acide urique « une substance essentiellement arthrotrope ». Gudzent appelle la tendance au dépôt d'acide urique dans les tissus : « urato-histechie ». Pour lui, l'hyperuricémie n'est qu'un symptôme secondaire et accessoire dans la production de la goutte.

Ils considèrent donc la goutte comme une maladie des tissus, qui manifestent une affinité toute spéciale pour l'acide urique. En effet, on trouve toujours beaucoup plus d'acide urique dans le liquide de ponction d'une articulation goutteuse, que dans le sang du même sujet.

Gudzent et Keeser ont recherché l'acide urique dans les différents organes chez des sujets normaux ; ils ont trouvé le taux le plus élevé dans le pancréas, puis dans la rate, le foie, le cerveau, les reins, la bile, les testicules, les poumons et la thyroïde. Ils n'ont pas eu l'occasion de faire cette étude chez des goutteux.

Schittenhelm et Harpuder injectaient dans les veines des malades mourants, 1 à 3 gr. d'acide urique par jour et faisaient l'analyse des organes le plus tôt possible après la mort. Ils trouvaient le taux d'acide urique le plus élevé dans le foie, puis dans les os, les cartilages et la peau ; les autres organes et tissus n'en renfermaient presque pas. Dans un cas de néphrite, le sang en renfermait un excès.

Chauffard, Brodin et Grigaut pensent qu'il y a « *une variabilité des conditions du déterminisme des fixations locales de l'acide urique ;* on sait quel rôle d'appel jouent chez les goutteux, la fatigue articulaire, l'action du froid humide, la constriction d'une chaussure mal faite ». *(Press. Méd.*, 15 déc. 1920, p. 906).

Ces auteurs avaient examiné une seule fois (avec Jean Troisier) histologiquement et chimiquement, un tophus et ils avaient trouvé une proportion très élevée d'urate de soude et de cholestérine. D'ailleurs, ils trouvent toujours, dans les hyperuricémies, une petite hypercholestérinémie et pensent que le tophus n'est qu'un « *double dépôt local* (acide urique + cholestérine) *en rapport avec la double adultération du chimisme sérique* » *(loc. cit.)*

Tannhauser et Weinschenk ont trouvé *(Presse Méd.*, 20 sept. 1922, p. 813), chez un goutteux œdémateux plus d'acide urique dans le sérum que dans le liquide d'œdème. Après une injection intraveineuse d'urate de

soude, ils trouvaient que le sang s'enrichissait tout d'abord en acide urique et que le liquide d'œdème se mettait peu à peu en équilibre avec le sang, sans y parvenir complètement.

La question a été étudiée au point de vue histologique par Munk ; il trouve que les urates ne se déposent pas primitivement dans les tissus, mais dans les liquides qui les baignent ; de là, ils pénètrent ensuite dans les tissus. Ces derniers *n'ont aucune prédisposition* et ils ne sont irrités que secondairement, comme ils l'auraient été par tout corps étranger.

En résumé, on constate quand même que les urates de soude se déposent de préférence dans certains tissus; force est d'admettre qu'il existe une affinité spéciale pour eux. Il s'agit seulement de savoir si cette affinité est augmentée chez les goutteux. Mais, jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'expériences précises à ce sujet.

Pour en finir avec la théorie tissulaire, disons qu'elle explique, jusqu'à un certain point, l'insuffisance de l'élimination rénale par la fixation de l'acide urique dans les tissus, mais n'éclaircit nullement l'hyperuricémie.

IV. *Théorie nerveuse*

C'est celle-ci qui paraît actuellement en faveur; elle n'est pas nouvelle et, ce qui est plus important, elle n'exclut pas les trois autres.

Cette théorie fait intervenir le rôle du système nerveux, surtout du sympathique. Lancereaux avait autrefois émis l'opinion qu'un trouble du sympathique était à l'origine de la goutte. Cette théorie est rajeunie actuellement en Allemagne, par Brugsch, sous le nom de théorie irritative ou « Reiztheorie ».

Brugsch prétend, avec Michaelis, qu'il existe dans le bulbe, un centre de l'acide urique. Ce centre contrôlerait, à l'aide du sympathique, tout le cycle de la formation, transformation et élimination des nucléines. De la sorte, toute l'évolution de l'acide urique et surtout au niveau du foie serait sous le contrôle de ce centre, qui est d'une irritabilité très variable, plus prononcée chez les individus sains que chez les goutteux.

La viande ou certains médicaments, comme l'atophan, augmenteraient l'excrétion de l'acide urique. La viande, par exemple, fait éliminer plus d'acide urique que ses nucléines n'en contiennent. Donc, en dehors de ce qu'elle contient comme nucléines, elle agit sur la production d'acide urique endogène, par son action irritative sur le centre nerveux. Brugsch distingue trois origines de l'acide urique : exogène, endogène et irritative.

En résumé, parmi les théories énumérées, à laquelle faut-il se rallier ? Elles confondent toutes la pathologie proprement dite de l'acide urique avec celle de la goutte. Notre titre : « *Pathologie de l'acide urique* » comprend l'étude des troubles de production de l'acide urique, de ses transformations et son élimination et rétention.

On admet généralement que l'accès de goutte provient d'un dépôt local d'acide urique (et de cholestérine d'après Chauffard et Troisier) ; mais Finck soutient, avec des arguments, que l'accès de goutte peut être dû à une redissolution des dépôts antérieurement formés.

Linossier avait fait ressortir les analogies entre l'accès de goutte et la crise anaphylactique. Chauffard considère que le goutteux se trouve en équilibre humoral instable, à cause de l'hyperuricémie. Il admet même une

floculation locale d'urate de soude au niveau de l'articulation goutteuse.

Enfin, Umbert attribue un rôle important, dans l'accès de goutte, à la variation du tonus du système nerveux végétatif. D'après lui, avant l'accès de goutte, les troubles sympathicotoniques et vagotoniques se manifestent au niveau du tube digestif et l'accès n'est que le résultat d'une décharge, après laquelle l'équilibre se rétablit.

De l'exposé des théories, on voit qu'aucune n'est complètement satisfaisante. Non seulement elles n'expliquent pas la pathogénie de l'accès de goutte, mais elles ne démontrent pas d'où provient la cholestérinémie constante.

La dernière, la théorie nerveuse a l'avantage de ne pas exclure les autres. Elle servirait à expliquer la coordination des différentes causes citées et défendues par les autres théories.

CHAPITRE III

Techniques de dosage

Nous nous sommes servi dans nos dosages d'acide urique, des deux techniques publiées par Grigaut *(C. R. Soc. Biol.*, 16 oct. 1920, et *Bull. Soc. chim. biol.*, 1er janv. 1922). Ces techniques sont basées sur la méthode de Folin et Denis ; ces auteurs ont trouvé que l'acide urique donne une coloration bleue, avec leur réactif phosphotungstique. On utilise cette propriété de l'acide urique, pour faire son dosage colorimétrique. Nous avons tou-

jours employé le colorimètre de Duboscq, petit modèle.

Les dosages ont été faits le matin, chez des malades à jeun. La même prise de sang a servi pour le dosage de l'urée et de l'acide urique. Dans la première partie de ce travail, nous avons décrit notre façon de désalbuminer les constituants du sang : à l'aide de l'acide trichloracétique à 20 0/0 et puis avec du métaphosphate de soude à 5 0/0 + acide chlorhydrique 2 N.

Voici comment on fait par exemple le dosage d'acide urique dans le plasma. Après défécation, on prend 2 c. c. 5 de filtrat, que l'on verse dans une éprouvette. Dans une autre, on prend 2 c. c. 5 de solution étalon d'acide urique à 0 gr. 05 au litre, qu'on a traitée préalablement de la même façon que le filtrat (c'est-à-dire qu'on a : moitié étalon, moitié acide trichloracétique, par exemple). On ajoute ensuite dans chaque éprouvette 1 c.c. de réactif phosphotungstique de Folin et Denis et immédiatement après, 7 c.c. 5 de solution à 40 0/0 de carbonate de soude cristallisée. On procède sans tarder à l'évaluation colorimétrique, en mettant la cuve à étalon toujours du même côté (nous avions adopté le côté gauche pour l'étalon). On fixe la hauteur de l'étalon à 20 ou 30 divisions et on cherche l'homogénéisation des teintes des deux côtés en variant la hauteur de la cuve du côté droit. Après 10 lectures effectuées ainsi, on prend la moyenne, et on fait le calcul. Prenons un exemple pratique : le malade Gach..., n° 31, qui nous a servi comme exemple pour l'urée. Le plasma de ce malade a été déféqué avec de l'acide trichloracétique. L'étalon de l'acide urique en contenait 0 gr. 05 au litre. La cuve à étalon était à 30 divisions. Après 10 lectures, à droite, nous avons trouvé le chiffre 28,74. Comme

notre étalon avait 0 gr. 05 d'acide urique au litre, le plasma devait en contenir au litre :

$$= \frac{0{,}05 \times \text{hauteur de l'étalon}}{\text{hauteur du filtrat du plasma}} = \frac{0{,}05 \times 30}{28{,}74} = 0 \text{ gr. } 052$$

d'acide urique au litre de plasma.

Pour les globules rouges et pour le sang total, lorsque la défécation a été faite avec de l'acide trichloracétique, le résultat obtenu a été multiplié par 2,5. En effet, les globules rouges et le sang total étaient additionnés de 3 parties d'eau distillée, c'est-à-dire 1 p. de sang total + 3 p. d'eau distillée + 1 p. d'ac. trichloracétique, donnait un filtrat deux fois et demi plus dilué que l'étalon d'acide urique qui n'était additionné que de son volume d'acide trichloracétique.

Lorsque la défécation a été faite à l'aide de métaphosphate de soude, nous avions à notre disposition des étalons à 0 gr. 40, 0 gr. 30, 0 gr. 20, 0 gr. 15, 0 gr. 10 et 0 gr. 05 d'acide urique au litre et *nous traitions l'étalon de la même façon que le liquide examiné.* De cette façon, nous employions pour les globules rouges et pour le sang total l'étalon à 0 gr. 40 ou 0 gr. 30, pour le plasma celui à 0 gr. 05 ou 0 gr. 10.

Revenons à notre malade ; pour les globules rouges, nous avions trouvé : acide urique au

$$\text{l.} = \frac{0{,}05 \times 30}{23{,}86} \times 2{,}5 = 0 \text{ gr. } 157 ;$$

et pour le sang total acide urique au l. = 0 gr. 088.

Contrôle :

Acide urique au l. de plasma = 0 gr. 052
» » des 671 c. c. de pl. = 0,000052 × 671 = 0 gr. 035
» » au l. des gl. roug. = 0 gr. 157
» » des 329 c. c. gl. r. = 0,000157 × 329 = 0 gr. 052

Donc, acide urique, dosé dans les constituants du sang, c'est-à-dire plasma + globules, donne au litre 0 gr. 035 + 0 gr. 052 = 0 gr. 087. Puis dosé dans le sang total, donne 0 gr. 088 au litre. La différence n'est que de *un milligramme par litre*, ce qui est vraiment négligeable.

Tous nos résultats ont été ainsi contrôlés par ce triple dosage : dans le plasma, les globules rouges et le sang total.

A propos de dosage de l'acide urique

Au lieu de décrire les méthodes classiques de son dosage dans l'urine et appliquées ensuite au sang, nous préférons citer les paroles de M. Grigaut, où il justifie sa méthode (*Bul. Soc. Chim. biol.*, 1er janvier 1922, p. 1) :

« Les méthodes classiques de dosage de l'acide urique dans l'urine ne sauraient convenir à l'analyse du sang. La faible teneur de ce liquide en acide urique rend illusoire tout procédé de précipitation comportant un coefficient de solubilité même minime. C'est ainsi que la séparation de l'acide urique sous forme d'urate d'argent et de magnésie, utilisée dans les procédés Ludwig, Haycraft et Denigès, n'est pas applicable au sang en raison de la solubilité dans l'eau de ce composé argentique..... il conduit à des erreurs de 50 0 0. La précipitation à l'état d'urate cuivreux (procédé Blarez) comporte également une erreur par défaut.... Quant à la précipitation sous forme d'urate d'ammoniaque (procédé Hopkins et Ronchèse) on ne peut songer à l'utiliser; la solubilité de ce composé est telle, qu'elle atteint les proportions normales d'acide urique contenues dans les liqueurs prove-

nant de la désalbumination du sang. La précipitation directe de l'acide urique sous forme de cristaux est sujette aux mêmes critiques..... la précipitation est nulle avec le sang normal..... C'est alors que nous avons songé à appliquer directement au sang la réaction phosphotungstique d'abord employée par Folin et Macallum, puis par Folin et Denis, pour le dosage de l'acide urique ».

Solutions et réactifs nécessaires

On prépare :

1° Acide trichloracétique à 20 0/0 ou

2° Solution de métaphosphate de soude à 5 0/0 *(préparée à froid)* et

3° Solution binormale d'acide chlorhydrique, puis

4° Le réactif phosphotungstique de Folin et Denis.

5° Solution étalon d'acide urique à 0 gr. 50 ou à 0gr. 20 par litre.

Pour les trois premières solutions, il n'y a rien de spécial à dire, leur préparation étant très simple.

Préparation du réactif phosphotungstique de Folin et Denis

« On porte à l'ébullition pendant deux heures, dans un matras muni d'un appareil à réfrigération (un petit entonnoir) un mélange de :

Tungstate de soude pur	100 gr.
Acide phosphorique à 60°	80 c. c.
Eau distillée.....	900 c. c.

« On laisse refroidir et on complète au litre avec de l'eau distillée. Ce réactif ainsi préparé, donne la coloration bleue avec l'acide urique et ses dérivés d'oxydation immédiate (l'alloxane et l'alloxanthine. »

Préparation d'un étalon colorimétrique d'acide urique

« On commence par préparer une solution d'acide urique à 0 gr. 20 (ou 0 gr. 50) par litre. On place dans un ballon jaugé d'un litre 0 gr. 20 d'acide urique pur en suspension dans quelques centimètres cubes d'eau (distillée) et on ajoute 400 à 500 c. c. d'eau chaude contenant en solution 9 gr. de phosphate disodique pur et cristallisé et 1 gr. de phosphate monosodique cristallisé. Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète d'acide urique, puis additionné, après refroidissement, de 1 c. c. 4 d'acide acétique cristallisable. On complète à 1000 c. c. avec de l'eau distillée, on mélange et on ajoute 5 c. c. de chloroforme pour empêcher la croissance des bactéries. D'après Benedict et Hitchook, à qui nous empruntons ce mode opératoire, la solution ainsi préparée se conserverait facilement deux mois. Nous croyons plus prudent de la renouveler tous les quinze jours. »

(Grigaut, *C. R. Soc. Biol.*, 16 oct. 1920).

*
* *

Chauffard, Brodin et Grigaut donnent les chiffres suivants pour l'acide urique des sujets normaux : plasma, 45 à 50 milligr. ; globules rouges, 200 milligr. Chez les goutteux ces chiffres sont à peu près deux fois plus élevés.

M. G. Linossier trouve ces chiffres trop bas. L'albumine, précipitée en désalbuminant le sang, entraîne une quantité d'acide urique qui est d'autant plus grande que la quantité d'acide urique est plus élevée dans le sang examiné.

CHAPITRE IV

Les résultats et leur discussion

Comme pour l'urée, nous avons fait pour l'acide urique des tableaux synoptiques des résultats obtenus.

Le tableau V contient les résultats de dosages faits sur sérum, caillot et sang total ; le tableau VI (1) ceux du plasma, globules rouges et sang total. Ici, comme pour l'urée, nous préférons le dosage dans le plasma et globules rouges, à celui dans le sérum et caillot. La justesse de cette opinion a été discutée à propos de l'urée.

Dans tous les cas, nos trois dosages se contrôlent réciproquement. Toutes les fois qu'il nous a été possible, nous avons établi la constante uréo-sécrétoire. Le sang des 3 derniers malades du tableau VI a été déféqué au métaphosphate.

(1) Dans les tableaux V et VI qui suivent, les numéros d'ordre sont les mêmes que ceux des tableaux I, II, III et IV, pour les mêmes malades.

Tableau V

Dosages d'acide urique, faits sur : sérum, caillot et sang total.

Acide urique exprimé en milligrammes, au litre.

N.s d'ordre	NOMS	PROPORTION au litre de sang total		ACIDE URIQUE						CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		SÉRUM	CAILLOT	Au litre de sérum	Du sérum d'un litre de sang	Au litre de caillot	Du caillot d'un litre de sang	Du sérum + du caillot d'un lit. de sang	Au litre de sang total	SÉRUM	SANG TOTAL
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Vander.	439	561	113	50	282	158	208	208	-	-
12	Vander.	435	565	41	18	126	71	89	89	-	-
1	Kop. Christ .	467	533	58	27	168	90	117	117	0,331	0,243
10	Mme Toul....	500	500	44	22	270	135	157	157	-	-
11	Torlot.....	300	700	74	22	251	176	198	198	0,037	0,052
17	Wei. Fr.....	450	550	56	25	243	134	159	159	-	-
2	Cam. P.....	450	550	43	24	233	128	152	154	-	-
15	Mme Noir....	442	558	57	25	240	134	159	161	0,039	0,043
21	Marchis.....	417	583	41	17	238	139	156	156	0,053	0,055
9	Viri. Fr.....	415	585	56	18	241	141	159	161	0,108	0,108
19	Humb. Fr...	335	665	72	26	320	213	239	241	0,081	0,085
16	Georg	411	589	115	47	273	161	208	206	0,114	0,126
8	Absm. E....	757	243	74	56	111	27	83	85	-	-
20	Mme Mouge..	480	520	85	41	103	54	95	96	0,102	0,105
22	Mme Vale....	407	593	77	31	172	102	133	133	0,043	0,043
18	Thom	393	607	61	24	305	185	209	208	0,073	0,076
5	Dard	458	542	72	33	320	173	206	206	0,081	0,082
13	Gill.....	395	605	85	34	208	126	160	160	0,118	0,154
4	Col. J. B....	514	486	70	36	196	95	131	130	0,145	0,130
14	Mme Ad.....	248	752	77	19	270	203	222	221	0,094	0,112

Tableau VI

Dosages d'acide urique faits sur : plasma, globules rouges et sang total.

Acide urique exprimé en milligrammes, au litre.

N° d'ordre	NOMS	PROPORTION au litre de sang total		ACIDE URIQUE						CONSTANTE Uréo-sécrétoire	
		PLASMA	Globules rouges	Au litre de plasma	Du plasma d'un litre de sang	Au litre de globules rouges	Des globules rouges d'un lit. de sang	Du plasma + des gl. rouges d'un litre de sang	Au litre de sang total	PLASMA	SANG TOTAL
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27	Laur. Ch....	461	539	31	14	98	53	67	68	0,095	0,080
63	Laur. Ch....	671	329	55	37	179	59	96	96	-	-
53	Mang.....	567	433	31	18	205	89	107	107	0,093	0,108
34	Laur. J. B...	651	349	43	28	141	49	77	78	0,101	0,093
31	Gach.....	671	329	52	35	157	52	87	88	0,187	0,166
41	Mme Thiri...	627	373	49	31	172	64	95	95	0,096	0,092
25	Yunc. G	453	547	64	29	213	116	145	146	-	-
23	Thouz.....	629	371	109	68	297	110	178	178	0,062	0,042
35	Mme Baumg..	511	489	54	28	174	85	113	114	0,091	0,083
62	Grand.....	671	329	103	69	274	90	159	160	0,103	0,109
47	Bombl.....	593	407	99	59	276	112	171	170	0,062	0,134
64	Delu.....	600	400	50	30	204	82	112	112	0,071	0,071
56	Arnol.....	620	380	89	58	220	78	136	138	0,045	0,047
55	Vautr.....	714	286	52	37	296	85	122	122	0,080	0,091
48	Brunel.....	720	280	46	33	268	83	116	116	0,080	0,170
44	Mme Braul...	759	220	52	40	295	74	114	115	-	-
45	Mme Braul...	789	211	70	55	317	67	122	123	-	-

On voit, dans notre tableau V, que l'acide urique du sérum variait entre 41 et 115 milligr. au litre ; dans le caillot, entre 103 et 320 milligr. et dans le sang total, entre 85 et 221 milligr.

En prenant 45 à 50 milligr. d'acide urique au litre de sérum comme normal, nous voyons que dans nos 4 cas de constante uréo-sécrétoire basse (nos 11, 15, 21 et 22), un seul présentait le chiffre d'acide urique bas, 41 milligr. le malade Marchis..., n° 21 ; mais il faut remarquer que chez ce malade le caillot contenait *6 fois plus d'acide urique que le sérum*. Ce malade était un paludéen. Chez les 3 autres, l'acide urique du sérum est plus élevé que normalement, allant de 57 à 77 milligr. ; leur caillot fixait de 2,5 à 4 fois plus d'acide urique que le sérum.

Dans les cas de constante uréo-sécrétoire mauvaise ou franchement mauvaise, variant de 0,102 à 0,331, l'acide urique du sérum était à un taux supérieur à la normale, variant de 56 à 115 milligr. au litre.

Les chiffres du tableau VI vont, pour le plasma, de 31 à 109 milligr., pour les globules rouges de 98 à 317 milligr. et pour le sang total de 68 à 178 milligr. Aucun des malades n'était goutteux cliniquement.

Chez les trois malades à constante basse, nos 23, 47 et 56, l'acide urique du plasma était élevé et variait de 89 à 109 milligr. ; les globules rouges fixaient chez eux 2,5 à 3 fois plus d'acide urique que le plasma.

Chez les 5 malades à K élevée, les nos 27, 53, 34, 31, 41 et 35, trois ont un taux d'acide urique au-dessous de la normale : 31 et 43 milligr., et deux autres, 49 et 54 milligr. Un seul, dont K = 0,103 avait 103 milligr. d'acide urique dans le plasma. Les globules rouges de ces malades fixaient de 2 fois et demi à 3 fois et demi plus d'acide

urique que le plasma. Dans un seul cas, n° 53, ils fixaient 7 fois plus.

Comme on peut le voir, on ne peut formuler aucune règle générale ; l'hyperuricémie coïncide généralement avec une constante uréo-sécrétoire basse (3 fois sur 4, tableau V et 3 fois sur 3, tableau VI). Lorsque K est élevée, on a généralement aussi un taux d'acide urique élevé ; mais ce n'est pas la règle, puisque nous avons dans le tableau VI trois cas à acide urique bas (n^{os} 27, 53 et 34) et deux autres avec acide urique de 49 et 54 milligr.

*
* *

Depuis que Grigaut a publié la méthode colorimétrique pour le dosage de l'acide urique, plusieurs auteurs ont fait les dosages sur le plasma et les hématies. Mais nous n'avons trouvé nulle part l'étude complète sur la répartition d'acide urique dans les constituants du sang. On se contente de constater le taux de cet acide dans le plasma et dans les hématies, sans faire le contrôle, en le dosant dans le sang total, chez le même malade. Pourtant, c'est indispensable, à titre de contrôle, d'autant plus que la méthode colorimétrique est une méthode délicate.

Le premier travail en date, à ce sujet (en France au moins), est la publication de Chauffard, Brodin et Grigaut (*C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920). Ils préfèrent faire les dosages dans le sérum ou dans le plasma parce que : « la charge des hématies en acide urique est toujours beaucoup plus élevée, donne un chiffre moyen de 0 cgr. 30 et ne varie que dans des proportions restreintes. »

Nous trouvons que le taux d'acide urique des globules rouges varie aussi bien que celui du plasma, puisque (tableau VI) il va de 98 à 317 milligr. D'ailleurs, dans une publication ultérieure *(C. R. Soc. Biol.*, 7 janv. 1922), les mêmes auteurs disent, qu'au contraire, chez les goutteux au moins, l'augmentation du taux d'acide urique du plasma et des hématies est sensiblement parallèle : « *les deux surcharges* (sérum et hématies) *en acide urique sont donc associées et proportionnées.* » Chez les sujets normaux, ce rapport urique hématies-sérum est très variable et ils n'ont pas trouvé la loi qui les régit. Et pour cela : « il paraît légitime d'accorder au dosage de l'acide urique dans le sérum, une importance plus grande *parce que moins variable,* qu'à celle de l'acide urique globulaire. » Nous sommes du même avis, c'est-à-dire qu'il ne faut pas faire les dosages sur les hématies, mais nous proposons la recherche de l'acide urique *dans le sang total.*

Il y a un passage caractéristique (*loc. cit.*), qui plaide pour notre proposition : « Chez les goutteux cependant, l'imprégnation des hématies *n'est pas un fait négligeable*, elle est l'expression d'une localisation particulière de l'imprégnation urique plus ou moins diffuse des cellules de l'organisme. » Et justement pour éviter cette cause d'erreur — en ne dosant pas l'acide urique des hématies — il faut faire sa recherche dans le sang total. De cette façon on met en évidence et l'acide urique du plasma, libre, et celui emmagasiné dans les hématies, combiné ; le chiffre d'acide urique ainsi obtenu, nous donne la vraie idée sur la teneur en acide urique de ce « milieu intérieur ».

La plupart des auteurs rejettent le dosage de l'acide

urique dans les hématies, parce qu'ils ne connaissent pas les lois qui régissent leur surcharge en acide urique, ni celles qui les en libère ; nous prenons, au contraire, cette circonstance, comme un fait plaidant pour le dosage dans le sang total. Ne connaissant pas la physiologie du globule rouge, nous exprimons au moins son imprégnation par des substances, qui — si elles ne sont pas un poison — sont le témoin de celui-ci.

On est d'accord, à présent, pour considérer 45 à 50 milligr. d'acide urique *du sérum ou du plasma*, comme uricémie normale. Si on adoptait le dosage d'acide urique dans le sang total, on n'aura qu'à établir un chiffre, qu'on considérera comme normal, et c'est en comparant les taux obtenus avec celui-ci qu'on trouvera s'il s'agit d'une hypo ou hyperuricémie.

Rouzaud et Thiéry sont de l'avis des auteurs précités. « C'est un fait connu depuis longtemps et rappelé par Chauffard, Brodin et Grigaut, Boulud et Crémieu, que l'acide urique est inégalement réparti dans les trois éléments suivants : plasma, sérum, sang total. Dans la grande majorité des cas, l'acide urique prédomine dans le sang total. » (*C. R. Soc. Biol.*, 26 nov. 1921).

Ils ont surtout étudié la répartition de l'acide urique dans les trois éléments du sang, en rapport avec la viscosité sanguine et arrivent à la conclusion suivante : « En résumé, la viscosité ne conditionne pas le taux absolu de l'acide urique, mais elle joue un rôle très net dans la répartition de celui-ci ; elle nous explique le balancement qui se produit dans la teneur respective du sérum et du sang total, suivant que la viscosité augmente ou diminue. Chez les hypervisqueux, le sérum contient peu d'acide urique, par rapport au sang total,

alors que chez les hypovisqueux, anémiques ou hydrémiques, le taux dans le sérum s'élève pour dépasser même, exceptionnellement, celui du sang total. »

Dans le mémoire déjà cité, de MM. Etienne et Vérain, les dosages d'acide urique étaient faits sur le sérum.

*
* *

Comme nous le disions à propos du dosage de l'urée, il serait souhaitable que l'on s'accorde aussi pour le dosage de l'acide urique. Nous proposons donc la recherche de l'acide urique dans le sang total et non pas dans le sérum (ou plasma) seul ou les hématies seules.

APPENDICE

CRÉATININE - CHOLESTÉRINE - GLUCOSE

Il aurait été très intéressant de faire chez tous nos malades, en même temps que le dosage de l'urée et de l'acide urique dans les constituants du sang, celui des trois corps suivants : créatinine, cholestérine et glucose. Malheureusement, nous n'avons pu le faire que pour quelques malades.

CRÉATININE

Son étude est toute récente ; elle a commencé en 1913, après les travaux des auteurs américains, Meyers et Folin ; une des premières publications en langue française est celle de Tchertkoff (*Rev. méd. Suisse romande*, déc. 1917), puis de Nathan (*Presse méd.*, 4 nov. 1922, p, 953).

Depuis que l'on connaît davantage *son importance pronostique*, surtout dans les néphrites chroniques, on en fait la recherche un peu partout. Disons de suite que les auteurs qui se sont le plus occupés de cette question, Meyers et Folin, *font le dosage de la créatinine dans le sang total ;* Tchertkoff le fait dans le sérum.

Comme nous le disions à propos de l'urée, qu'il faut faire son dosage dans le sang total si on veut connaître la vraie azotémie, nous le répétons pour la créatinine, d'autant plus que le pronostic d'une azotémie dépend de la créatininémie.

La créatininémie normale du sérum (ou du plasma) est de 25 milligr. au litre ; au-dessus de ce chiffre, elle est pathologique (Meyers) ; si elle dépasse 40 milligr., il s'agit d'une néphrite très grave et lorsque son taux monte au-delà de 50 milligr., malgré une azotémie quelquefois normale ou modérée, le pronostic est fatal.

Les globules rouges fixent beaucoup plus de créatinine que le plasma, 2, 3 et quelquefois 4 fois plus. Cela suffit, pour ne pas faire son dosage dans le sérum ou plasma, mais dans le sang total.

Nous nous sommes servi de la méthode de Folin et Meyers, modifiée par Tchertkoff (Nathan, *loc. cit.*).

CHOLESTÉRINE

Sa recherche dans les constituants du sang a été faite suivant la méthode de Grigaut, basée sur la réaction de Liebermann.

Nous avons trouvé que les globules rouges fixaient tantôt plus tantôt moins de cholestérine que le plasma ; cette différence allait du simple au double.

Dans sa thèse, Grigaut (Paris 1913, n° 412, p. 42-44), trouve une différence de teneur en cholestérine entre le plasma, les globules rouges et le sang total. A l'état normal, le plasma en contient 1 gr. 60 au litre, les hématies 1 gr. 50 (nous avons trouvé ce taux souvent beaucoup plus élevé). Mais ce chiffre diminue (d'après Grigaut)

dans les états pathologiques, par rapport à celui du plasma.

Il trouve les chiffres suivants en grammes, au litre :

Diagnostic	Plasma	Glob. roug.	Sang total
Homme sain.....	1,70	1,30	1,50
Femme saine.....	1,75	1,40	1,65
Lithiase biliaire.....	2,70	1,80	2,25
Néphrite.....	4,50	1,50	2,85
Cancer du pancréas (avec ictère).....	5,65	1,68	4,56

et il conclut que :

« 1° A l'état normal, le taux de la cholestérine est sensiblement le même, dans le sérum, le plasma, le sang total et les hématies.

« 2° A l'état pathologique, le taux de la cholestérine des hématies varie peu et reste à peu près indépendant des variations profondes qui surviennent dans le taux du sérum.

« 3° ..... *Le taux du sang total prend à chaque instant une valeur intermédiaire entre le taux du sérum et le taux des hématies.* »

En résumé, il préfère les dosages dans le sérum (ou le plasma). Nous tirons de ses résultats la conclusion contraire, c'est-à-dire qu'il faut faire la recherche de la cholestérine non pas dans le plasma ou les hématies, mais dans le sang total. (Voir Biscons et Rouzaud, *loc. cit.*) En outre, nous avons déjà exposé les raisons pour lesquelles nous préférons toutes les recherches faites dans le sang total.

Ajoutons à la fin, que la cholestérine n'est pas éliminée par les reins, mais par le foie.

GLUCOSE

Son dosage dans le sang est délicat ; il y a actuellement un très grand nombre de « micro-méthodes » pour sa recherche ; elles ont toutes le même inconvénient : celui d'entraîner de grandes causes d'erreur, justement parce que « micro-dosages ».

Nous nous sommes servi de la méthode de MM. Etienne et Vérain, publiée le 10 déc. 1921 dans les *C. R. de la Société de Biologie.*

Comme pour l'urée, nous avons fait le dosage dans les constituants du sang et sommes arrivé à peu près aux mêmes résultats en ce qui concerne la diffusibilité du glucose. Nous avons trouvé au litre de plasma de 0 gr. 60 à 2 gr. de glucose, au litre de globules rouges de 0 gr. 80 à 3 gr. et enfin au litre de sang total de 0 gr. 80 à 2 gr. 70.

La diffusibilité du glucose est moindre que celle de l'urée. D'après Chauffard, Brodin, Zizine et Grigaut (*C. R. Soc. Biol.*, 21 avril 1923, p. 1022), si la diffusion de l'urée et du chlorure de sodium a pour coefficient 93, celle de l'urate de soude 92, celui de glucose n'est que de 59. En effet, son passage à travers les membranes méningées par exemple est plus lent que celui de l'urée. Richard Ege (*loc. cit.*) a étudié son passage dans les globules rouges et a constaté de même un retard.

En France, c'est Rathéry qui s'est occupé surtout de la question de sucre sanguin et en particulier de sucre protéidique.

Enfin, certains auteurs, comme M. Polonovski et E. Duhot (*C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1921) sont *pour le dosage du glucose dans le sang total.*

CONCLUSIONS

1° Le volume des différents constituants du sang est très variable suivant les sujets et chez un même sujet suivant les jours et les moments de la journée (ce volume doit être calculé au litre de sang total).

2° L'urée est inégalement répartie entre les constituants du sang. Tantôt c'est le plasma qui en contient plus que les globules rouges, tantôt c'est l'inverse. Son taux dans le sang total dépend d'abord de la prédominance d'un de ces deux constituants et ensuite de sa charge en urée.

3° Seul le dosage de l'urée dans le sang total exprime le chiffre exact de l'urée sanguine.

4° Comme conséquence naturelle, il faut actuellement établir la constante uréo-sécrétoire en se basant sur le taux de l'urée dans le sang total, au moins jusqu'au jour où nous serons fixé sur le rôle fondamental de chacun des constituants du sang dans le métabolisme azoté.

5° Le taux de l'acide urique paraît *toujours plus élevé dans les globules rouges* que dans les autres constituants du sang (plasma et sérum). Les globules rouges peuvent fixer jusqu'à 7 fois plus d'acide urique que le sérum.

6° L'uricémie ne doit pas être cherchée en dosant l'acide urique dans le plasma ou dans les globules rouges, *mais toujours dans le sang total.*

7° Le balancement du taux de la cholestérine, du glucose et de la créatinine, entre le plasma et les globules rouges, nous impose leur recherche non pas dans les constituants, mais dans le sang total.

8° Il est à souhaiter, dans tous les laboratoires, une unification, une « standardisation » des méthodes pour la recherche des corps précités. Ensuite, il serait préférable que tout le monde fasse ces dosages dans le sang total et non pas dans ses différents constituants.

9° Nos recherches montrent l'importance des globules rouges, emmagasinant ou lâchant dans le plasma tout un ensemble de substances, telles que : corps à éliminer (urée, acide urique, créatinine, etc.) ou substances nécessaires à la vie cellulaire (sucre), sans que les faits nous permettent actuellement d'établir les lois de ces échanges.

Les globules rouges paraissent se comporter à cet égard, comme un tissu *non indifférent.*

Vu :
Nancy, le 15 Juin 1923.
Le Président de la Thèse,
G. ÉTIENNE

Vu :
Nancy, le 15 Juin 1923.
Le Doyen,
E. MEYER

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 16 Juin 1923.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
MEMBRE DE L'INSTITUT.

BIBLIOGRAPHIE

Ambard. — Physiologie normale et pathologique des reins, Masson, Paris 1920.

Andresen (K.-L. Gad). — Répartition de l'urée dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1920.

Bierry et Rathery. — Le sucre protéidique dans les néphrites chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 18 déc. 1920.

Biscons et Rouzaud. — Taux comparés de l'urée et de la cholestérine dans le sang total et dans le sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 17 janv. 1920.

Chabanier, Lobo-Onell et R. Marquezy. — De la signification pronostique du taux de la rétention azotée chronique dans le sang. *Presse Médicale*, 25 nov. 1922 (p. 1017).

Chauffard. — Le syndrome humoral de la goutte. *Presse Médic.*, 25 mars 1922 (p. 253).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — Le dosage de l'acide urique dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920.

Chauffard, Brodin et Grigaut. — L'hyperuricémie dans la goutte et dans la gravelle. *Presse Médic.*, 15 déc. 1920 (p. 905).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — La teneur en acide urique des urines dans la goutte et dans la gravelle. *Presse Médic.*, 23 févr. 1921 (p. 153).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — L'action d'arrêt du foie sur l'acide urique. *Presse Médic.*, 26 févr. 1920 (p. 168).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — Teneur en acide urique des hématies. *C. R. Soc. Biol.*, 7 janv. 1922.

Chauffard, Brodin et Grigaut. — Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de l'urée. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXVI, n° 7, 1922.

Chauffard, Brodin et Grigaut. — L'hypo-uricémie. *C. R. Soc. Biol.*, 6 mai 1922.

Chaumel. — Sur le dosage clinique de l'urée par les hypobromites. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1918, 1re partie (p. 11).

Cristol et Nikolitch. — Le facteur tissulaire de l'hyperuricémie. Valeur diagnostique de l'uricémie. *Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier*, 12 janv. 1923.

Cristol, Nikolitch et Bonkovala. — Uricémie, créatinémie et constante uréo-sécrétoire. *Même Société*, 2 mars 1923.

Cristol, Nikolitch et Bonkovala. — Répartition de l'acide urique total, de l'acide urique libre et de l'acide combiné organique entre les globules et le plasma du sang, chez l'homme, le chien et le lapin. *Même Société*, 13 avril 1923.

Grigaut. — Le cycle de la cholestérinémie. *Thèse de Méd.*, Paris 1913, n° 412.

Grigaut. — Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 16 oct. 1920.

Grigaut. — Spécificité de la réaction phosphotungstique pour le dosage de l'acide urique. Le rapport entre les bases xanthiques et l'acide urique. *C. R. Soc. Biol.*, 9 avril 1921.

Grigaut. — Etude de la réaction phosphotungstique pour le dosage direct de l'acide urique. *Bulletin Soc. chim. biol.*, 1er janv. 1922.

Grigaut, Brodin et Rouzaud. — Elévation du taux du glucose dans le sang total au cours des néphrites aiguës et chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 24 janv. 1920.

Grigaut, Bricout et Jean Schneider. — Les variations sanguines de la cholestérine, de l'urée et de l'acide urique sous l'influence de la cure hydrominérale de Contrexéville. *Presse Médic.*, 1er janv. 1921 (p. 434).

Etienne et Vérain. — Sur le dosage du glucose dans les liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 10 déc. 1921.

Etienne et Vérain. — Répartition de l'urée dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 18 févr. 1922.

Etienne et Vérain. — L'hyperfonctionnement rénal et les constantes uréo-sécrétoires basses dans les phases précoces de l'hyperuricémie. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juin 1922 (p. 173).

Etienne et Vérain. — L'hyperfonctionnement rénal dans l'hyperuricémie. *Revue Médicale de l'Est*, 1er janvier 1923 (p. 13).

Fosse. — Origine et distribution de l'urée dans la nature. *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1916 (p. 525).

L. Garnier et L. Michel (de Nancy). — Influence de la glucose sur le dosage de l'urée par l'hypobromite. *Journal de Pharm. et de Chim.*, T. xii (p. 53), 1900.

L. Garnier (de Nancy). — L'hypobromite de sodium naissant ne libère pas tout l'azote de l'urée. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1er févr. 1904.

Glénard Roger. — L'hépatisme. Paris, 1922 (23, rue du Cherche-Midi).

Guillaumin Ch.-O. — Remarques sur la défécation du sang par les acides tungstique, métaphosphorique ou trichloracétique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 déc. 1921.

Guillaumin Ch.-O. — Sur le dosage de l'acide urique libre ou salifié. *C. R. Soc. Biol.*, 28 janv. 1922.

Guillaumin Ch.-O. — Sur le dosage et la constitution d'une fraction de l'acide urique sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 4 févr. 1922.

Guillaumin Ch.-O. — Sur les composés uriques du sang humain. *C. R. Soc. Biol.*, 13 janv. 1923.

Jeanbrau et Cristol. — Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 13 janv. 1923.

Lambling. — Précis de biochimie. Masson, Paris, 1921.

Laudat. — Le dosage de l'urée dans le sang à l'état normal et au cours des états pathologiques. Résultats comparatifs obtenus par les méthodes à l'hypobromite et au xanthydrol. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mai 1920.

Laudat. — Etude comparative de la rétention de l'urée et des autres substances azotées dans le sang des brightiques azotémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 8 janv. 1921.

Laudat. — Le dosage de l'urée dans le sang. Etat actuel de la question. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, T. VII, 1re partie, 1921.

Legueu. — Valeur clinique de la constante uréo-sécrétoire. *Journal d'urologie*, 15 mars 1913.

Lescœur. — Urée et hypobromite. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, T. VII, 1919 (p. 305, 343 et 374).

Linossier G. et Gustave Monod. — Les maladies de la nutrition en 1923. *Paris Médical*, 5 mai 1923 (p. 389).

Nathan. — La créatinémie ; sa valeur pronostique dans les néphrites. *Presse Médic.*, 4 nov. 1922 (p. 953).

Nicloux (Maurice) et G. Welter. — Micro-dosage de l'urée dans le sérum sanguin normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXVI, n° 3, 1922.

Pasteur Valléry-Radot. — Etude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Thèse de Médecine*, Paris, juin 1918.

Philibert Jean. — Sur le dosage de l'urée. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1919, 1re partie (p. 355, 386 et 434).

Philibert Jean. — L'urée, l'ammoniaque et les aminoacides urinaires au point de vue analytique. *Thèse de Pharm.*, Paris 1919-20, n° 9.

Polonovski et E. Duhot. — Sucre libre du sang et du liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1921.

Polonovski et E. Duhot. — Remarques sur les dosages de sucre en biologie. *C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1921.

Prenant, Bouin et Maillard. — Traité d'histologie. Masson, Paris, 1904.

Richard Ege. — Etude sur la distribution du glucose entre le plasma et les globules rouges du sang et sur quelques problèmes qui s'y rapportent. *C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920.

Roger G.-H. — Physiologie normale et pathologie du foie. Masson, Paris, 1922.

Rouzaud et Thiery. — Relation entre la viscosité et la répartition de la cholestérine dans le sérum et dans le sang total. *C. R. Soc. Biol.*, 26 nov. 1921.

Tannhauser et Weinschenk. — La valeur du taux de concentration de l'acide urique dans le sang, pour le diagnostic de la goutte (in : Deutsches Archiv für klinische Médezin, T. cxxxix, fasc. 1-2, 18 avril 1922-Leipzig). *Presse Médicale*, 20 sept. 1922 (p. 813).

Tchertkoff. — Recherche de la créatinine dans le sang. *Revue Médic. de la Suisse Romande*, Déc. 1917.

Vansteenberghe. — Note sur la constante d'Ambard. *C. R. Soc. Biol.*, 20 nov. 1920.

Weil (Emile-P.) et Marcel Bloch. — Précis de Pathologie interne. T. iv, p. 10. Masson, Paris, 1922.

Weil (Mathieu-Pierre). — L'uricémie témoin de l'insuffisance rénale. *C. R. Soc. Biol.*, 5 nov. 1921.

Weil (Mathieu-Pierre) et Guillaumin (Ch.-O.) — L'acide urique libre et l'acide urique combiné des globules et du plasma. *C. R. Soc. Biol.*, 4 févr. 1922 (p. 242).

Weil (Mathieu-Pierre) et Guillaumin (Ch.-O.). — Acide urique libre et perméabilité rénale. *C. R. Soc. Biol.*, 11 févr. 1922.

Widal. — Les grands symptômes fonctionnels du mal de Bright. Albuminurie. Le syndrome d'hypertension artérielle. Chlorurémie. Azotémie. L'insuffisance rénale à forme hydropigène et l'insuffisance rénale à forme urémigène. *Journal Médical Français*, IV, 1911 (p. 18).

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos 5
Introduction 9

PREMIÈRE PARTIE

Les Constituants du Sang

Le Plasma 13
Sérum 15
Les éléments figurés du sang 15
Structure des hématies 15
Perméabilité des hématies 17
Le caillot 20

DEUXIÈME PARTIE

Répartition de l'urée dans les parties constituantes du sang

CHAPITRE PREMIER

Métabolisme des matières albuminoïdes 21
Les dédoublements au niveau des tissus 25
Origine de l'urée 27

CHAPITRE II

Techniques de dosage 31
Critique de ces techniques 37
Les calculs 39

CHAPITRE III

Les résultats et leur discussion..... 41
Quelques remarques à propos de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard..... 52

TROISIÈME PARTIE

Répartition de l'acide urique dans les parties constituantes du sang

CHAPITRE PREMIER

Origine de l'acide urique..... 57
Dégradation des nucléoprotéides dans le tube digestif. 61

CHAPITRE II

Pathologie de l'acide urique..... 63
L'acide urique dans la goutte..... 65

CHAPITRE III

Techniques de dosage..... 75
A propos de dosage de l'acide urique..... 78
Solutions et réactifs nécessaires..... 79
Préparation du réactif phosphotungstique de Folin et Denis..... 79
Préparation d'un étalon colorimétrique d'acide urique..... 80

CHAPITRE IV

Les résultats et leur discussion..... 81

APPENDICE

Créatinine..... 89
Cholestérine..... 90
Glucose..... 92

Conclusions..... 93
Bibliographie..... 95

Librairie PONCELET, Nancy-Metz